

PSICOPATOLOGIA  
OBSESSIVO-COMPULSIVA NA DISTONIA  
FOCAL PRIMÁRIA

Aspectos neuropsiquiátricos  
de uma doença do movimento

João Bernardo Barahona Corrêa

2012

I. CONTEXTUALIZAÇÃO TEÓRICA E REVISÃO DA LITERATURA .....	1
1. Distonia focal primária: aspectos clínicos .....	1
1.1. Apresentação clínica e classificação .....	1
1.2. Tratamento da distonia focal primária .....	3
1.3. Fisiopatologia da distonia primária .....	3
1.3.1. Estrutura e funcionamento dos gânglios da base e das vias cortico-basais .....	4
1.3.1.1. Definição e anatomia .....	4
1.3.1.2. Estriado .....	4
1.3.1.3. <i>Globus pallidus</i> e núcleo sub-talâmico .....	5
1.3.1.4. Substância <i>nigra</i> .....	6
1.3.1.5. Tálamo .....	6
1.3.1.6. Organização anátomo-funcional das vias cortico-estriato-tálamo-corticais .....	6
1.3.1.7. Organização funcional interna das vias cortico-basais .....	7
1.3.1.8. Aferências dopaminérgicas, colinérgicas e serotoninérgicas dos gânglios da base .....	8
1.3.1.9. Resumo das funções dos gânglios da base .....	11
1.3.1.10. Principais áreas corticais frontais das vias cortico-basais .....	12
1.3.1.11. Córtex orbito-frontal .....	13
1.3.1.12. Córtex cingulado anterior .....	14
1.3.1.13. Córtex pré-frontal dorso-lateral .....	14
1.3.1.14. Área motora suplementar e córtex pré-motor .....	15
1.3.1.15. Amígdala temporal .....	16
1.3.2. Neurobiologia da distonia primária .....	16
1.3.2.1. Estudos de lesão na distonia focal .....	16
1.3.2.2. Estudos de neuro-imagem estrutural na distonia focal primária .....	17
1.3.2.3. Estudos de neuro-imagem funcional na distonia focal primária .....	17
1.3.2.4. Estudos electro-fisiológicos na distonia focal primária .....	18
1.3.2.5. Processamento somato-sensitivo na distonia focal primária .....	18
1.3.2.6. Neurotransmissores na distonia primária: dopamina .....	18
1.3.2.7. Neurotransmissores na distonia primária: acetilcolina .....	19
1.3.2.8. Neurotransmissores na distonia primária: ácido gama-amino-butírico (GABA) .....	19
1.3.2.9. Neuroplasticidade e distonia primária .....	19
1.3.2.10. Modelos neurobiológicos da distonia focal primária .....	20
1.3.3. Neuropsicologia da distonia focal primária .....	21
1.3.4. Psicopatologia na distonia focal primária .....	26
1.3.4.1. Prevalência de doença psiquiátrica na distonia primária .....	26
1.3.4.2. Estudos controlados de prevalência de psicopatologia na distonia primária .....	27
2. Perturbação Obsessivo-Compulsiva – aspectos clínicos e contribuições das neurociências .....	30
2.1. Classificação, psicopatologia, epidemiologia .....	30
2.1.1. Epidemiologia .....	30
2.1.2. Psicopatologia .....	31
2.1.3. Variantes fenotípicas da perturbação obsessivo-compulsiva .....	32
2.2. Neurobiologia da POC .....	33
2.2.1. Estudos de lesão na POC .....	33
2.2.2. POC e doenças do movimento .....	33
2.2.3. Estudos de neuro-imagem estrutural na POC .....	34
2.2.4. Estudos de neuro-imagem funcional na POC .....	35
2.2.5. Resumo dos achados imagiológicos estruturais e funcionais .....	36
2.2.6. Neurotransmissores na POC .....	37
2.2.6.1. Serotonina .....	37
2.2.6.2. Dopamina .....	38
2.2.6.3. Glutamato .....	38
2.2.7. Estudos genéticos da POC .....	38

À memória do Professor Doutor Jacinto Simões,  
meu primeiro Mestre, por acaso meu avô,  
que me ensinou o valor da dúvida e o preço das certezas.

2.2.8. Tratamentos biológicos da POC .....	40
2.3. Alterações neuropsicológicas na POC .....	41
2.3.1. Funções executivas: flexibilidade cognitiva e planeamento de acções .....	41
2.3.2. Inibição de resposta .....	42
2.3.3. Capacidade visuo-construtiva e memória de trabalho visuo-espacial .....	42
2.3.4. Resumo das alterações neuropsicológicas na POC .....	43
2.4. Modelos neurobiológicos da POC .....	43
3. POC e distonia primária: mecanismos neurobiológicos comuns? .....	47
3.1. Perturbação obsessivo-compulsiva na distonia primária .....	49
3.1.1. Sintomas obsessivo-compulsivos na distonia primária: estudos dimensionais controlados .....	49
3.1.2. Estudos de prevalência de POC na distonia primária .....	50
3.1.3. Doença obsessivo-compulsiva nas distonias idiopáticas hereditárias .....	50
II. CONTRIBUIÇÃO PESSOAL .....	66
1. Objectivos e hipóteses .....	66
1.1. Objectivos .....	66
1.2. Hipóteses .....	66
2. Metodologia .....	67
2.1. Desenho e tipologia do estudo .....	67
2.2. População em estudo .....	67
2.2.1. População-alvo .....	67
2.2.2. População amostral .....	67
2.2.3. Grupos de controlo .....	68
2.2.4. Amostra final .....	68
2.3. Variáveis em estudo .....	69
2.3.1. Selecção .....	69
2.3.2. Operacionalização .....	69
2.4. Instrumentos de quantificação de sintomas e de diagnóstico .....	69
2.4.1. <i>Unified Dystonia Rating Scale</i> (UDRS) .....	70
2.4.2. <i>Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale</i> (Y-BOCS) .....	70
2.4.3. <i>Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale Symptom Checklist</i> (Y-BOCS-SCL) .....	72
2.4.4. <i>Symptom Check-List 90 Revised</i> (SCL-90R) .....	72
2.4.5. <i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i> (MINI) .....	73
2.5. Instrumentos neuropsicológicos .....	76
2.5.1. <i>Wisconsin Card Sorting Test</i> (WCST) .....	77
2.5.2. Teste de Stroop .....	81
2.5.3. Teste de Retenção Visual de Benton .....	84
2.5.4. Prova de Cubos da Escala de Inteligência do Adulto de Wechsler .....	87
2.6. Procedimentos de avaliação .....	89
2.7. Questões éticas .....	89
3. Análise estatística .....	92
3.1. Estatística descritiva .....	92
3.2. Comparação entre grupos e entre sub-grupos .....	92
3.3. Correlações bivariadas .....	93
3.4. Análise multivariada .....	93
3.4.1. Correlações canónicas .....	93
3.4.2. Análise de efeitos de mediação e análise de trajectórias ( <i>path analysis</i> ) .....	94
3.5. Regressão linear e logística .....	96
3.6. Valores extremos ( <i>outliers</i> ) .....	96

4. Resultados .....	97
4.1. Psicopatologia .....	97
4.1.1. Características gerais e demográficas .....	97
4.1.2. Y-BOCS e SCL-90R .....	98
4.1.3. Conteúdo das obsessões e compulsões .....	100
4.1.4. Diagnósticos psiquiátricos .....	101
4.1.5. Toxina botulínica .....	102
4.1.6. Regressões logísticas .....	103
4.2. Neuropsicologia .....	104
4.2.1. Comparações bivariadas .....	104
4.2.1.1. <i>Wisconsin Card Sorting Test</i> .....	104
4.2.1.2. Teste de Stroop .....	105
4.2.1.3. Teste de Retenção Visual de Benton .....	106
4.2.1.4. Prova de Cubos da WAIS .....	107
4.2.1.5. Comparação de amostras emparelhadas de doentes com distonia e controlos com doença neurológica periférica fenomenologicamente equivalente .....	107
4.2.1.6. Comparação entre doentes com distonia focal primária com Y-BOCS>16 e com Y-BOCS≤16 .....	109
4.2.2. Correlações .....	110
4.2.2.1. Correlações bivaradas entre variáveis neuropsicológicas e variáveis demográficas/clínicas .....	110
4.2.2.2. Correlações bivariadas entre as variáveis neuropsicológicas .....	112
4.2.2.3. Análise de correlações canónicas .....	114
4.2.2.4. Análise de efeitos de mediação .....	117
4.2.2.5. Análise de trajectórias ( <i>path analysis</i> ) .....	118
4.3. Comparações entre os três subgrupos de doentes com distonia focal primária .....	121
5. Discussão .....	122
5.1. Características demográficas e clínicas da amostra .....	122
5.2. Psicopatologia .....	123
5.2.1. Y-BOCS e SCL-90 R .....	123
5.2.2. Toxina botulínica .....	126
5.2.3. Diagnósticos psiquiátricos .....	127
5.3. Neuropsicologia .....	129
5.3.1. Comparação dos resultados com os dados da literatura .....	129
5.3.2. Significado anátomo-fisiológico dos achados neuropsicológicos .....	131
5.3.2.1. <i>Wisconsin Card Sorting Test</i> .....	131
5.3.2.2. Teste de Stroop .....	132
5.3.2.3. Prova de Retenção Visual de Benton e Prova de Cubos .....	133
5.3.3. Integração dos achados psicopatológicos e neuropsicológicos – consequências para a compreensão da fisiopatologia da distonia primária e da doença obsessivo-compulsiva .....	135
5.3.4. Implicações clínicas do estudo .....	139
5.3.5. Limitações do estudo .....	141
III. CONCLUSÕES .....	149
Considerações Finais .....	152
Resumo .....	154
Abstract .....	157
ANEXOS .....	160

---

## PREÂMBULO

A ideia do presente trabalho surgiu da conjugação entre uma circunstância fortuita e uma preocupação pessoal com o enquadramento intelectual da Psiquiatria Clínica enquanto disciplina académica no dealbar do séc. XXI. A circunstância fortuita deu-se aquando da minha passagem pelos serviços de Neurologia e Neuropsicologia do Hospital de Egas Moniz. Fui ali encontrar, não só um ambiente intelectual favorável a uma colaboração científica e clínica que sempre se me afigurou tão natural como necessária entre a Neurologia e a Psiquiatria, mas também, na pessoa do então Director daquele serviço Dr. João Guimarães, e no Dr. Paulo Mourão Bugalho – com quem colaborei neste trabalho – um irresistível entusiasmo pela investigação clínica nos vastos territórios onde se sobrepõem a Neurologia Comportamental e a Psiquiatria Biológica. Esta afinidade de disposições não poderia ter vindo mais ao encontro das minhas próprias interrogações (e inquietações) como médico psiquiatra. Com efeito, ao iniciar o meu Internato Complementar de Psiquiatria, tive o privilégio e a fortuna de descobrir, no Serviço Universitário de Psiquiatria e Saúde Mental do Hospital de São Francisco Xavier, uma cultura médica e psiquiátrica de profundo rigor clínico, marcada por uma exigência científica com provas dadas sobretudo nas áreas da Epidemiologia e da Organização e Qualidade de Serviços de Saúde Mental, e personificada no meu tutor e orientador desta tese, Professor Doutor Miguel Xavier. Todavia, em plena maturidade da chamada “década da mente”, podia um jovem interno de Psiquiatria permanecer alheio ou indiferente aos formidáveis progressos das neurociências e às suas consequências para os conceitos e práticas da Psiquiatria Clínica? Muito se tem escrito, a este propósito, sobre a necessidade de redefinir a relação entre a Psiquiatria e a Neurologia como especialidades clínicas e como disciplinas académicas. Num texto recente, Georg Northoff (2008) referia-se a esta relação como paradoxal: se por um lado poucos questionariam que se trata de dois ramos independentes dentro das Ciências Médicas, com metodologias clínicas, sistemas de classificação nosológica e tratamentos perfeitamente distintos, por outro lado cada vez mais a fronteira entre a Psiquiatria e a Neurologia se tem vindo a esbater (1).

Para muitos autores, a rápida identificação e descrição do substrato neuropatológico de numerosas doenças neurológicas e das suas manifestações clínicas, incluindo a riquíssima semiologia neurológica, determinou, ao longo de todo o século XIX, a emancipação da Neurologia como ramo autónomo das ciências médicas. Esta evolução não encontrou, contudo, eco numa Psiquiatria desconcertantemente incapaz de identificar correlações clínico-patológicas para “seus” grandes síndromes clínicos (1). Acrescida pelo caos na classificação nosológica dos vários síndromes e pela aproximação crescente da Psiquiatria às Humanidades e à Filosofia, esta divergência resultou no divórcio gradual das duas disciplinas (2).

Simultaneamente, o aparecimento, a partir do século XX, de uma nosologia sistematizada fundada por pioneiros como Griesinger, Kahlbaum, Kraepelin ou Maudsley, assente no corolário de que a doença psiquiátrica é acima de tudo e sempre uma doença do cérebro, originou uma inovação conceptual determinante para o progresso contemporâneo das neurociências: ante a incapacidade de estabelecer correlatos biológicos estruturais para as suas categorias nosológicas, a Psiquiatria desenvolveu uma concepção funcional do cérebro e das funções mentais que se contrapõe à concepção estrutural/localizacionista em que evoluiu a Neurologia (1). Paradoxalmente, embora se revele cientificamente salutar à luz da neurociência actual, durante a maior parte do séc. XX esta visão funcionalista do cérebro contribuiu para ensurdecer ainda mais o já difícil diálogo científico entre psiquiatras e neurologistas. Inevitavelmente, este afastamento não podia senão agravar-se perante

---

a crescente hegemonia, ao longo do século XX, de um terceiro modelo – o psicológico – que redundou, nas palavras de Stuart Yudofsky (1998), no “primado da ideologia sobre a ciência” (2,3).

O que levou então, nas últimas duas décadas, à rápida dissolução desta dupla dicotomia entre uma Neurologia estruturalista e uma Psiquiatria funcionalista? Em primeiro lugar, o desenvolvimento da Neuro-imagiologia funcional e a descoberta de que as estruturas neuronais são dinâmicas e plásticas, levaram ao aparecimento de uma Neuroanatomia essencialmente funcional, preocupada não já com a descrição e delimitação de estruturas estáticas e da sua correspondência com funções psico-motoras elementares, mas com a identificação de redes e sistemas ligando e englobando várias estruturas por vezes distantes (1,3). Por outro lado, o rápido desenvolvimento da Psicofarmacologia veio abrir caminho a uma concepção neuroquímica dos grandes síndromes psiquiátricos e a uma intensíssima actividade científica focada no papel de neuro-transmissores, sinapses e receptores. Em consequência de tudo isto, as neurociências vieram cada vez mais a centrar a sua atenção em funções mentais complexas como as emoções ou a consciência, desdobrando-se em toda uma série de novas subdisciplinas clínicas: Psiquiatria Biológica, Neurologia Comportamental, Neurologia Cognitiva, Neuropsicologia (1,3). Merece menção particular o extraordinário contributo conceptual e metodológico da Neuropsicologia, sobretudo desde que a sua conjugação com a imagiologia estrutural e funcional do cérebro veio permitir desvendar o substrato anátomo-funcional dos processos psicológicos e cognitivos. Tal como lapidarmente resumido por Northoff, enquanto o neurologista comportamental se foca primariamente nas estruturas cerebrais e apenas secundariamente na sua relação com as funções psicológicas complexas, o neuropsicólogo ocupa-se essencialmente destas últimas e parte da função para a estrutura (1). No plano conceptual a Neuropsicologia contribuiu também decisivamente para a compreensão da neurofisiologia dos fenómenos mentais complexos numa perspectiva de integração neuronal, complementar do conceito tradicional de especialização e segregação neuronal (1,3).

Em suma, depois de há um século partirem de uma origem comum e percorrerem um caminho tantas vezes divergente, o interesse redobrado da Neurologia pelos processos mentais complexos e pelas manifestações não-motoras de muitas doenças neurológicas trouxe-a até às fronteiras da Psiquiatria e da Psicopatologia. De modo recíproco, a crescente sofisticação e disponibilidade dos meios de diagnóstico etiológico para o estudo dos síndromes mentais ditos orgânicos veio converter estes últimos em janelas abertas pela Natureza sobre os mecanismos fisiopatológicos complexísimos que subjazem aos processos mentais normais e patológicos – as chamadas *Naturexperimenten* tão caras à tradição germânica na área das Ciências Naturais (4). Estas duas evoluções, convergentes e complementares na assumpção fundamental da indissolubilidade entre cérebro e pensamento e entre físico e mental, definem a essência da Neuropsiquiatria como nova disciplina médica, para muitos uma sub-especialidade, mas que talvez com mais propriedade devamos considerar uma “supra-especialidade”. Como disciplina clínica a Neuropsiquiatria afirma-se pelo estudo e tratamento da doença neurológica em todos os seus aspectos clínicos – motores, afectivos, comportamentais, cognitivos e sociais – e pela concepção dos grandes síndromes psiquiátricos como doenças biológicas do cérebro (2,5). Curiosamente, está longe de ser consensual esta recusa de uma separação, arbitrária e sem qualquer fundamento, das doenças do cérebro em duas especialidades médicas estanques. Vários autores consagrados têm assim dado voz à preocupação de que a Psiquiatria venha a divorciar-se da sua tradição humanística, sem paralelo em nenhuma outra especialidade médica (2). No entanto, é precisamente deste risco que decorre a nosso ver a importância primacial da Neuropsiquiatria como ramo do saber médico e muito particularmente como disciplina académica e de investigação. Com efeito, perante o vertiginoso avanço em todos os campos das Neurociências,

---

é inevitável que o psiquiatra clínico se interrogue sobre o seu papel e contributo como investigador (3). Estará o futuro da investigação em Psiquiatria – sobretudo a investigação das bases neurobiológicas da doença mental – doravante nas mãos exclusivas do biólogo, do geneticista, do bioquímico? Estará a investigação clínica em Psiquiatria limitada à Epidemiologia, à Psiquiatria Social, à Investigação de Serviços ou aos estudos de efectividade terapêutica? Entre o nível microscópico e mesmo sub-celular da neurociência básica e o nível macroscópico do estudo de populações e factores de risco, onde se situa e em que contexto se desenvolve a investigação baseada no indivíduo doente? Estará a compreensão da fisiologia e da fisiopatologia da mente humana, à semelhança da Anatomia medieval, inteiramente dependente da investigação baseada em modelos animais? Qual não seria, quinhentos anos depois de “Da dignidade do Homem”, a surpresa de Pico della Mirandola... Não é afinal a essência da doença mental grave – a mais humana das doenças – precisamente a perda do livre-arbítrio, e como tal da humanidade naquilo que a define por oposição à animalidade (6)? Ancorada na confluência da Neurologia, da Psiquiatria e das Neurociências, a Neuropsiquiatria contemporânea surge como a resposta natural a estas interrogações, ao basear-se na observação atenta e neurocientificamente informada da associação entre doença do cérebro humano e doença da mente humana (1,2,5). O presente trabalho nasce assim também da aguda percepção de que à Psiquiatria clínica se impõe, no séc. XXI, a recuperação de algumas das tradições da *Nervenheilkunde* que viu nascer os primeiros dos grandes psicopatologistas alemães e franceses do séc. XX e que no mundo germânico deixou um legado que permanece vivo e conseqüente até aos nossos dias.

É quase irónico que a categoria nosológica que mais consensualmente se pode definir como neuropsiquiátrica – as doenças do movimento – seja simultaneamente aquela que melhor ilustra o artificialismo de uma repartição estanque das doenças do cérebro em físicas/ neurológicas e mentais/ psicológicas. Com efeito, embora cada vez mais se defenda que a fisiologia do movimento é indissociável da fisiologia dos afectos e da cognição, e que os respectivos sistemas e circuitos anátomo-funcionais estão permanentemente e indissociavelmente integrados em “ressonância recíproca” (Northoff 2008), foram precisamente duas doenças do movimento que há duzentos anos deram início à lenta divergência entre a Psiquiatria e a Neurologia (1,7). A identificação e descrição por James Parkinson, em 1817, da doença do movimento que imortalizou o seu nome é, como já mencionámos, convencionalmente evocada como o momento fundador da Neurologia como ciência médica autónoma, precisamente porque pela primeira vez uma alteração do funcionamento motor foi atribuída a uma doença estrutural do cérebro. Quase em simultâneo, no outro lado do canal da Mancha, Jean-Marc Gaspard Itard publicava a primeira descrição médica conhecida do síndrome a que, meio século mais tarde, o seu conterrâneo Georges Gilles de la Tourette daria o nome (8). Ambas as patologias seguiriam, nos duzentos anos seguintes, por caminhos opostos, arrastadas pelo divórcio das duas especialidades médicas que delas se apropriaram, até ao feliz reencontro nessa tutela partilhada que é hoje a Neuropsiquiatria. Na sua viagem, o síndrome de Gilles de la Tourette viria a constituir-se como que num “registo fóssil” de dois séculos de história do pensamento psiquiátrico e neuropsiquiátrico, deslocando-se pendularmente entre a Neurologia e a Psiquiatria, entre o orgânico e o psicodinâmico (4,8)<sup>1</sup>. Não podemos assim deixar de nos surpreender ao encontrar, na história da distonia primária como entidade clínica, um recapitular quase fotográfico da história que acabámos de resumir. À semelhança do síndrome de Tourette, também a distonia focal

---

1 Espantosamente, grande parte destas reviravoltas conceptuais ocorreram ainda em vida da doente original de Itard – a infeliz Marquesa de Dampierre apenas morreria em 1884.

---

primária foi longamente – e é ainda por vários autores – encarada como uma manifestação de tipo conversivo. Tal como o síndrome de Tourette, também a distonia focal primária parece resultar, como veremos, de uma alteração funcional dos gânglios da base e das vias cortico-basais, e poderá estar, como esperamos conseguir demonstrar ao longo dos próximos capítulos, associada a uma maior prevalência de sintomas obsessivo-compulsivos e a alterações significativas do funcionamento cognitivo. Pretendemos pois, com este trabalho de investigação, contribuir modestamente para o progresso da noção, central no pensamento neuropsiquiátrico actual, de que movimento, comportamento e pensamento inevitavelmente partilham uma origem neurobiológica comum e mecanismos fisiológicos comuns.

A presente dissertação, com que nos propomos para defesa de provas de doutoramento, é fruto do trabalho de investigação de uma equipa que reuniu psiquiatras (Bernardo Barahona Corrêa e Miguel Xavier, Centro de Estudos de Doenças Crónicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa e Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental) e neurologistas (Paulo Bugalho e João Guimarães). Suportado em parte pela Bolsa de Iniciação à Investigação em Doenças do Movimento da Sociedade Portuguesa de Neurologia, resultou já na publicação de vários artigos científicos e em cerca de uma quinzena de comunicações em reuniões científicas nacionais e internacionais (9–12). Ao longo deste trajecto foram várias as pessoas e entidades que se constituíram credoras da nossa gratidão, e a quem cabe aqui deixar uma nota de agradecimento:

- A todos os que voluntariamente participaram neste estudo sem outra motivação que não o altruísmo e o contributo anónimo para o bem comum. Agradeço em particular à Associação Portuguesa de Distonia e ao seu presidente, Dr. José Manuel Gouveia de Carvalho. Sem a sua adesão incondicional nada teria provavelmente passado de uma estéril elucubração teórica. Mais do que tudo, espero ter estado à altura da confiança que em mim depositaram ao sacrificar o seu tempo e paciência.
- Ao Professor Doutor Miguel Xavier, meu orientador nesta dissertação, como aliás em toda a minha formação psiquiátrica. O seu apoio firme e constante encorajamento, o espírito de rigor científico, a sua lucidez crítica e indefectível honestidade intelectual, fazem seu qualquer mérito que pudéssemos reclamar. Quanto à amizade, não tem preço e aprendi que nunca se agradece.
- Ao Professor Doutor José Miguel Caldas de Almeida. Esperamos não ter traído a confiança que, sem hesitar, em nós depositou quando nos permitiu avançar para uma tese totalmente divergente das principais linhas de investigação do Departamento que dirige.
- Ao Dr. Paulo Mourão Bugalho, co-autor do projecto original e hemisfério neurológico desta pareceria neuropsiquiátrica.
- Ao Dr. João Guimarães, Director do Serviço de Neurologia do Hospital Egas Moniz aquando do início do estudo e que nunca regateou as condições que o tornaram exequível.
- À Sociedade Portuguesa de Neurologia e em particular à Secção de Doenças do Movimento. Agradeço particularmente ao então presidente da Sociedade, Professor Doutor José Pereira Monteiro.
- À Fundação Novartis, financiadora deste projecto através da Bolsa de Iniciação à Investigação em Doenças do Movimento, atribuída anualmente pela Sociedade Portuguesa de Neurologia.
- À Professora Doutora Luísa Papoila (Departamento de Bioestatística da FCML).
- À Luísa.



BIBLIOGRAFIA

(1) Northoff G. Neuropsychiatry. An old discipline in a new gestalt bridging biological psychiatry, neuropsychology, and cognitive neurology. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2008 Jun;258(4): 226-238.

(2) Yudofsky SC, Hales RE. Neuropsychiatry and the future of psychiatry and neurology. Am J Psychiatry 2002 Aug;159(8):1261-1264.

(3) Kandel ER. A new intellectual framework for psychiatry. Am J Psychiatry 1998 Apr;155(4): 457-469.

(4) Martin JB. The integration of neurology, psychiatry, and neuroscience in the 21st century. Am J Psychiatry 2002 May;159(5):695-704.

(5) Silver JM. Behavioral neurology and neuropsychiatry is a subspecialty. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2006 Spring;18(2):146-148.

(6) Pico della Mirandola G, Pico della Mirandola G, Pico della Mirandola G. On the dignity of man. Indianapolis: Hackett Pub.; 1998; 1965.

(7) Bak TH. Movement disorders: why movement and cognition belong together. Nat Rev Neurol 2011 Jan;7(1):10-12.

(8) Itard JM. Study of several involuntary functions of the apparatus of movement, gripping, and voice. 1825. Hist Psychiatry 2006 Sep;17(67 Pt 3):339-351.

(9) Bernardo Barahona Corrêa, Paulo Bugalho, João Guimarães, Miguel Xavier. Da Perturbação Obsessivo-Compulsiva às Distonias Primárias: Mecanismos Neurobiológicos Comuns? Revista Portuguesa de Psicossomática 2003 Jul/Dez 5(2): 37 – 48

(10) Bugalho P, Corrêa B, Guimarães J, Xavier M. Obsessive-compulsive disorder and executive deficits in two patients with primary dystonia. Parkinsonism Relat.Disord. 2006 Sep;12(6):388-391.

(11) Bugalho P, Corrêa B, Guimarães J, Xavier M. Set-shifting and behavioral dysfunction in primary focal dystonia. Mov Disord 2008 Jan 30;23(2):200-206.

(12) Barahona-Corrêa B, Bugalho P, Guimarães J, Xavier M. Obsessive-compulsive symptoms in primary focal dystonia. A controlled study. Mov Disord 2011 Oct; 26 (12): 2274-2278.

I - CONTEXTUALIZAÇÃO TEÓRICA  
E REVISÃO DA LITERATURA

1. Distonia focal primária: aspectos clínicos

1.1. APRESENTAÇÃO CLÍNICA E CLASSIFICAÇÃO

A distonia é uma doença neurológica do movimento, crónica e profundamente incapacitante (1). Constitui a terceira mais frequente doença do movimento, a seguir à doença de Parkinson e ao tremor essencial (1). Caracteriza-se clinicamente por contracção muscular mantida, involuntária, de um ou mais grupos musculares, causando movimentos repetitivos e de torção, ou posturas anómalas. Estes movimentos resultam da contracção simultânea de músculos agonistas e antagonistas, ou ainda da contracção de músculos ou grupos musculares remotos e que habitualmente não estão envolvidos no movimento pretendido pelo sujeito (um fenómeno designado na literatura anglo-saxónica como *overflow*). Por outras palavras, ocorre uma perda de selectividade na activação dos músculos necessários a determinado movimento. Assim, o simples movimento de um dedo pode levar não apenas à contracção simultânea de flexores e extensores desse dedo, mas ainda à contracção de músculos proximais do membro, de músculos da cintura escapular ou até de músculos do tronco. Na maior parte dos casos, os movimentos distónicos são desencadeados ou exacerbados pelo movimento voluntário (que por vezes acaba por nunca vir a ser concluído, impedido pela contracção distónica de agonistas e antagonistas), podendo contudo, em casos mais graves, ocorrer espontaneamente em repouso (2). Além disso, os movimentos são frequentemente desencadeados por uma tarefa motora específica, como por exemplo a escrita – na câimbra do escrivão – ou, na câimbra do músico, os movimentos específicos relacionados com tocar um instrumento (incluindo movimentos de embocadura nos instrumentos de sopro) (3). À semelhança do que sucede na doença de Parkinson, é também característica da distonia a bradicinésia, sobretudo acentuada na transição entre componentes sucessivos de movimentos complexos (2). Frequentemente, pelo menos na fase inicial da distonia focal primária, o doente obtém alívio dos movimentos distónicos através da estimulação táctil de um segmento corporal na proximidade do segmento afectado – o chamado truque sensitivo ou *geste antagoniste* (1). Não sendo uma doença neuro-degenerativa, a distonia é ainda assim uma doença crónica e incapacitante, que só em 5% dos casos remite espontânea e persistentemente (4).

As distonias têm sido habitualmente classificadas de acordo com a idade de início, o padrão de distribuição corporal e a etiologia (1,5). Muito recentemente, a Federação Europeia de Sociedades de Neurologia (EFNS) propôs um novo sistema de classificação das distonias em três eixos, que resumimos na tabela 1 (6). Na mesma tabela estão também indicados, na última coluna à direita, os genes de risco identificados até à data para as formas familiares conhecidas. As mutações do tipo DYT1 (envolvendo o *exon 5* do gene da Torsina A) constituem de longe a mais importante causa genética de distonia primária pura a nível mundial. Merecem ainda particular referência a distonia do tipo DYT5, pela pronta resposta ao tratamento com levodopa, e a distonia mioclónica, pelo alívio dos sintomas após ingestão de álcool (1,6). As apresentações mais frequentes de distonia primária esporádica pura focal/ segmentar, de que se ocupa o presente trabalho, são a distonia da mão e do antebraço, mais conhecida como câimbra do escrivão; a distonia cervical espasmódica ou *torticollis* espasmódico; e o blefaroespasma (1).

Tabela 1. Classificação tri-axial das distonias

Eixo etiológico	Distonia primária pura	Distonia e tremor são as únicas manifestações	DYT1, DYT6: início focal, generalização progressiva; DYT4, DYT7, DYT13: autossômica dominante; DYT2, DYT17: autossômica recessiva
	Distonia <i>plus</i>	Distonia + outras anomalias do movimento: parkinsonismo, mioclonias, etc.	Distonia sensível à dopa (DYT5); distonia mioclónica (DYT11); distonia-Parkinson (DYT12, DYT16)
	Distonia paroxística	Distonia intermitente, desencadeada por estímulo	Coreo-atetose distónica paroxística com ataxia e espasticidade (DYT9); discinésia cinesigénica paroxística familiar (DYT10); distonia paroxística não-cinesigénica (DYT8) e discinésia paroxística induzida pelo esforço (DYT18)
	Sintomáticas	Lesão focal do SNC, exposição a fármacos, etc.	
	Distonia Secundária	Heredo-degenerativas	Distonia no contexto de síndromes neuro-degenerativos complexos: p. ex., doença de Wilson
Eixo crono-lógico	Início precoce	Início antes dos 20–30 anos, início focal ou segmentar, generalização progressiva	
	Início tardio	Início focal em região craniana/cervical ou no membro superior, sem extensão a outros grupos musculares	
Eixo anatómico	Focais	Grupo muscular isolado	
	Segmentares	Dois ou mais grupos musculares adjacentes	
	Multifocais	Dois ou mais grupos musculares restritos não adjacentes	
	Hemidistonia	Vários grupos musculares unilateralmente	
	Generalizada	Vários grupos musculares, incluindo axiais, bilateralmente	

1.2. TRATAMENTO DA DISTONIA FOCAL PRIMÁRIA

De acordo com as orientações mais recentes da Federação Europeia de Sociedades de Neurologia, a injeção localizada de toxina botulínica permanece o tratamento de primeira linha para as distonias focais. A eficácia da toxina botulínica está firmemente demonstrada no que diz respeito à distonia cervical e, em menor grau, no tratamento do blefaroespasma, das distonias laríngeas e das distonias focais do membro superior (6-8). O tratamento com toxina botulínica demonstrou ser seguro quando correctamente utilizado e a resposta aos sucessivos tratamentos permanece estável ao longo dos anos. O intervalo entre tratamentos varia entre cerca de oito semanas nas distonias cervicais e 14 ou mais semanas no blefaroespasma e na câibra do escritor (7). Quanto ao tratamento farmacológico com anti-colinérgicos (tri-hexi-fenidilo), anti-dopaminérgicos (tetrabenazina) ou levodopa tem-se revelado, em geral, decepcionante (excepto no caso do tratamento da distonia DYT5 com levodopa) (8).

O tratamento neuro-cirúrgico da distonia está actualmente aprovado para formas generalizadas ou segmentares de distonia primária. A intervenção mais estudada e eficaz consiste na estimulação prolongada, por electrofrequência, do pálido interno, sobretudo da sua região postero-ventral. Esta técnica demonstrou, em mais do que um estudo controlado e aleatorizado, ser uma opção de tratamento eficaz e aceitavelmente segura para as distonias generalizadas ou segmentares (6,8). Esta forma de tratamento é ainda considerada aceitável em determinadas apresentações de distonia crânio-facial grave refractária ao tratamento convencional, e ainda em distonias secundárias tardias (geralmente secundárias ao tratamento com anti-psicóticos). Após o início da estimulação cerebral, a melhoria clínica surge de modo gradual ao longo de semanas (6). Outras regiões-alvo menos estudadas mas igualmente promissoras são o núcleo sub-talâmico e o tálamo ventro-lateral (8). Outra forma de tratamento neurocirúrgico com alguma eficácia na distonia primária consiste na produção de lesões por rádio-frequência no pálido interno ou no tálamo ventro-lateral (8,9). Por fim, existem alguns relatos encorajadores de tratamento de distonias focais primárias por meio de estimulação magnética transcraniana, geralmente de baixa frequência e incidindo sobre o córtex pré-motor e área motora suplementar (10).

1.3. FISIOPATOLOGIA DA DISTONIA PRIMÁRIA

A fisiopatologia das distonias tem-se mostrado difícil de investigar, em contraste com os avanços obtidos noutras doenças do movimento como a doença de Parkinson ou a doença de Huntington. A natureza por vezes bizarra e inesperada dos movimento e o seu agravamento pela ansiedade, porventura associados a arquétipos atávicos da cultura ocidental valorizando a alteração do movimento como uma das faces visíveis da loucura, contribuíram decisivamente para que, até meados do século XX, prevalecesse a noção de que as distonias primárias (sobretudo as apresentações focais) mais não seriam do que uma entre muitas doenças psicogénicas do movimento, de natureza conversiva. Não estaremos longe da verdade ao sugerir como momento fundador deste equívoco, destinado a uma longa e obstinada longevidade, a obra, por muitas décadas considerada de referência, do emérito neurologista alemão Max Schwalbe – *Eine eigentümliche Krampfform mit hysterischen Symptomen*<sup>2</sup>, publicada em 1908. A ausência de alterações estruturais evidentes do sistema nervoso central (SNC) alimentou, naturalmente, este modelo “psicológico” da distonia primária, pelo que,

2 “Uma forma peculiar de câibra com sintomas histéricos”, N. do A.

ainda em meados dos anos cinquenta do século XX, cerca de metade das distonias primárias eram diagnosticadas como histerias de conversão. Mesmo após os primeiros trabalhos de Marsden, Fahn, Elridge e outros, demonstrando, com recurso a escalas validadas de rastreio e medição de psicopatologia, a ausência de psicopatologia conversiva na esmagadora maioria dos casos (11-14), a explicação psicogénica da distonia continuou presente em grande parte da literatura especializada sobre esta doença (15-18). Paralelamente, a multiplicação e a crescente sofisticação das técnicas de investigação electrofisiológica e imagiológica *in vivo* vieram produzir um enorme repositório de evidência objectiva e directa de que a distonia se deve a uma disrupção da fisiologia do controlo motor e, possivelmente, do controlo comportamental e cognitivo. Um dos aspectos surpreendentes da investigação das últimas décadas na área da distonia primária é a variedade e multiplicidade de alterações estruturais, electrofisiológicas e funcionais que têm sido descritas, envolvendo praticamente todas as regiões do SNC com algum papel no funcionamento motor e na integração sensitivo-motora, incluindo regiões cerebrais sem correspondência directa com os segmentos corporais afectados (1).

Antes de revermos o estado da arte no que respeita à fisiopatologia da distonia primária, abordaremos brevemente a fisiologia dos gânglios da base e das áreas corticais com eles conectadas que, como veremos, figuram no centro dos modelos fisiopatológicos teóricos da distonia primária.

### 1.3.1. Estrutura e funcionamento dos gânglios da base e das vias cortico-basais

#### 1.3.1.1. Definição e anatomia

O termo gânglios da base designa um conjunto de vários núcleos de substância cinzenta situados na profundidade do telencéfalo e que, no seu conjunto, constituem uma unidade anátomo-funcional complexa. Os principais núcleos que compõem os gânglios da base são o estriado, o *globus pallidus*, o núcleo sub-talâmico de Lewis e a substância *nigra*. A maioria destes núcleos envia projecções axonais para os outros núcleos, constituindo uma vasta e complexa rede subcortical. O principal ponto de entrada no sistema é o estriado, para onde convergem aferências glutamatérgicas vindas de quase todo o córtex cerebral (19,20). O núcleo sub-talâmico, recebendo também aferências corticais directas, pode ser considerado outra das portas de entrada de informação cortical no sistema (20). Os dois núcleos de saída dos gânglios da base são o *globus pallidus* interno e a substância *nigra pars reticulata*. Através dos dois núcleos de saída, os gânglios da base enviam eferências para apenas três estruturas: o tálamo, o culículo superior e o núcleo pedúnculo-pôntico (20). Apesar disto, a influência dos gânglios da base no funcionamento do sistema nervoso central é profunda e abrangente. Através das suas projecções talâmicas, os gânglios da base sustentam o processamento cortical de informação motora, sensitiva e cognitiva. Por meio das suas projecções para o colículo superior e para o núcleo pedúnculo-pôntico, influenciam os movimentos oculares e cefálicos e os reflexos espinais e posturais do tronco, respectivamente (4,19,20).

#### 1.3.1.2. Estriado

O estriado compõe-se de dois núcleos aparentemente fundidos na sua porção rostral mas claramente separados, na sua porção caudal, pela cápsula interna: o núcleo caudado e o putamen. A sua porção mais ventral é habitualmente designada por núcleo *accumbens*. A nível micro-estrutural, o estriado é constituído por vários tipos de neurónios, dos quais 90% são neurónios inibidores gabaérgicos ricos em substância P e encefalina (os chamados *Medium Spiny Neurons* – MSN) (21,22). Os

MSN encontram-se por sua vez organizados em dois compartimentos identificáveis por métodos de coloração histoquímica: pequenos ilhéus (estriossomas) de neurónios acetilcolinesterase-negativos, que constituem cerca de 20% dos MSN, embebidos numa matriz de neurónios acetilcolinesterase-positivos (80% dos MSN) (21,22). As aferências límbicas e para-límbicas que chegam ao estriado, incluindo as orbito-frontais, projectam-se predominantemente sobre os estriossomas do estriado ventral, onde a densidade de receptores dopaminérgicos do tipo D1 é elevada. Os neurónios da matriz recebem aferências, sobretudo motoras, do córtex sensitivo e da área motora suplementar, além de importantes projecções do córtex pre-frontal dorsolateral (19,22). Os MSN substância P + expressam receptores da dopamina do tipo D1 e projectam-se sobre o *globus pallidus* interno/substância *nigra pars reticulata*, constituindo a via estriato-palidal directa; os MSN encefalina + expressam receptores da dopamina do tipo D2 e projectam-se sobre o *globus pallidus* externo, incorporando a via estriato-palidal indirecta (ver adiante). Ambas as projecções são gabaérgicas (inibitórias). Para além destes neurónios de projecção, o estriado é também rico numa variedade de interneurónios colinérgicos e gabaérgicos (20,22,23).

Duas funções comportamentais importantes em que o estriado parece estar envolvido são a aprendizagem por repetição de procedimentos motores automáticos (p.ex., andar de bicicleta ou tocar um instrumento musical), e o controlo da acção em virtude das suas consequências (comportamento intencional, ou *goal-directed*) ou em virtude de estímulos ambientais preditores de uma consequência (comportamento habitual, sujeito à acção de estímulos Pavlovianos) (19,24). Estes processos envolvem sobretudo o estriado dorsal, e dependem de forma decisiva da plasticidade das sinapses do estriado (19). O estriado ventral está predominantemente envolvido na codificação do valor recompensatório do resultado de uma acção (comportamento intencional) e do valor pavloviano de um estímulo (comportamento habitual), assumindo assim um papel fundamental na regulação da motivação para a acção (19,22,24). Participa ainda na codificação dos estados emocionais e na sua integração com as características sensoriais dos estímulos, na regulação dos ciclos sono-vigília e na execução de comportamentos motores estereotipados inatos (22,24): a estimulação desta região do estriado desencadeia movimentos locomotores e estereotipias motoras oro-faciais como mastigação, deglutição, protusão e movimentos automáticos da língua, “fungar”, etc. Todos estes comportamentos são notavelmente semelhantes aos que se observam quer no síndrome de Gilles de La Tourette, quer na discinésia tardia secundária ao uso de neurolépticos típicos (22). Em conjunto com as suas projecções poli-sinápticas para as regiões motoras mesencefálicas, que constituem a principal área ritmo-génica reguladora dos comportamentos motores automáticos e dos ritmos sono-vigília, o estriado ventral pode ser concebido como um sistema motor “emocional”, através do qual as estruturas límbicas e telencefálicas influenciam as áreas corticais pré-motoras (área motora suplementar e córtex pré-motor) (22). Em associação com a substância cinzenta peri-aqueductal, este sistema medeia ainda toda uma série de comportamentos estereotipados complexos e filogeneticamente arcaicos: comportamentos de nidificação, de higienização, de sociabilização, de defesa do território e de reprodução (22).

#### 1.3.1.3. *Globus pallidus* e núcleo sub-talâmico

À semelhança do estriado, também o *globus pallidus* é constituído por dois núcleos, designados por *globus pallidus* interno e *globus pallidus* externo. Ambos recebem aferências gabaérgicas do estriado que constituem, respectivamente, o primeiro troço da via estriato-palidal directa e da via estriato-palidal indirecta (ver adiante). Esta última continua-se sucessivamente por uma sinapse ga-



baérgica pálido externo → núcleo subtalâmico e por uma sinapse glutamatérgica núcleo subtalâmico → pálido interno (22,25). Note-se que o núcleo subtalâmico, situado ventralmente em relação ao tálamo, tem a particularidade de ser o único núcleo que envia projecções excitatórias glutamatérgicas para os restantes núcleos dos gânglios da base, sobretudo para o *globus pallidus* interno e substância *nigra pars reticulata*. Para além das aferências gabaérgicas do *globus pallidus* externo, recebe, directamente do córtex, aferências glutamatérgicas.

1.3.1.4. Substância nigra

A substância *nigra* é também constituída por dois núcleos anatômica, histológica e fisiologicamente distintos: a substância *nigra pars reticulata* e a substância *nigra pars compacta*. A substância *nigra pars compacta* contém essencialmente neurónios dopaminérgicos que se projectam sobre o estriado, do qual recebe projecções recíprocas gabaérgicas inibitórias (20,22,23). A porção ventral da substância *nigra pars compacta* envia projecções dopaminérgicas predominantemente para o estriado dorsal; a porção dorsal da substância *nigra pars compacta* envia projecções dopaminérgicas para todo o estriado (incluindo o estriado ventral). A substância *nigra pars reticulata* pode considerar-se, de certo modo, uma extensão do *globus pallidus* interno, já que tal como este núcleo recebe aferências do pálido externo, quer directamente, quer indirectamente através do núcleo subtalâmico. Os corpos celulares que a constituem são gabaérgicos e projectam-se, em conjunto com os do pálido interno, sobre o tálamo. (20,22,25,26).

1.3.1.5. Tálamo

O tálamo é a mais volumosa estrutura do diencéfalo e embora não seja convencionalmente englobado na designação “gânglios da base”, constitui o destino final das eferências do pálido, pelo que será pertinente referi-lo no âmbito desta revisão. Composto por numerosos subnúcleos separados por finas lamelas de fibras mielinizadas, possui poderosas conexões recíprocas com o córtex e está envolvido na sustentação da vigília e da consciência (22). Além disso, constitui a principal estação sináptica para onde convergem as vias sensoriais e somatosensitivas ascendentes (22). Cada modalidade sensorial converge para um subnúcleo específico, de onde partem por sua vez projecções para as respectivas áreas corticais primárias (19,20,26). No que diz respeito às conexões do tálamo com os gânglios da base, a porção rostral recebe aferências do pálido interno, e envia as suas eferências para a área motora suplementar. A porção caudal recebe aferências dos núcleos profundos do cerebelo e projecta as suas eferências sobre o córtex motor primário. Através do núcleo anterior, o tálamo está conectado com os corpos mamilares e envia eferências para o cíngulo anterior, participando assim na expressão e na representação interna das emoções. O núcleo ventral anterior envia as suas projecções sobretudo para o córtex pré-frontal dorso-lateral, importante na manutenção da memória de trabalho e da atenção. O núcleo medial dorsal está também conectado com esta última região cortical e ainda com o córtex orbito-frontal, participando nas vias de processamento emocional e cognitivo (19,20,26).

1.3.1.6. Organização anátomo-funcional das vias cortico-estriato-tálamo-corticais

As aferências corticais glutamatérgicas que chegam aos gânglios da base por via do estriado encontram-se organizadas em circuitos distintos, parcialmente fechados: parte das regiões corticais de origem destas aferências são também o ponto de chegada das projecções de saída dos gânglios da base,

com as quais aquelas aferências estão em continuidade polisináptica. Consideram-se classicamente cinco circuitos cortico-basais paralelos e segregados, esquematizados na tabela 2 (21,22,25,27) :

Tabela 2. Circuitos cortico-basais segundo Alexander (1990)

Circuito	Área cortical wde origem	Gânglios da base	Núcleos talâmicos	Lesão
Óculo-motor	Área motora suplementar	Putamen →GP/SN	Ventrolateral	Dificuldades na fixação voluntária do olhar
Motor	Área motora suplementar	Putamen →GP/SN	Ventrolateral	Acinesia/ bradicinésia parkinsonica
Dorso-lateral	Córtex pré-frontal dorso-lateral	Caudado dorsolateral →GP/SN	Ventroanterior e dorsomedial	Défices de flexibilidade cognitiva, de memória de trabalho e de resolução de problemas
Orbito-frontal	Córtex orbito-frontal lateral	Caudado ventromedial →GP/SN	Ventroanterior e dorsomedial	Desinibição social e dificuldades no controlo de interferência por estímulos externos
Cingulado	Cíngulo anterior, córtex orbito-frontal medial	Núcleo accumbens →Pálido/SN	Dorsomedial	Mutismo acinético, apatia e incapacidade em focar a atenção

GP: *Globus pallidus*; SN: substância *nigra*

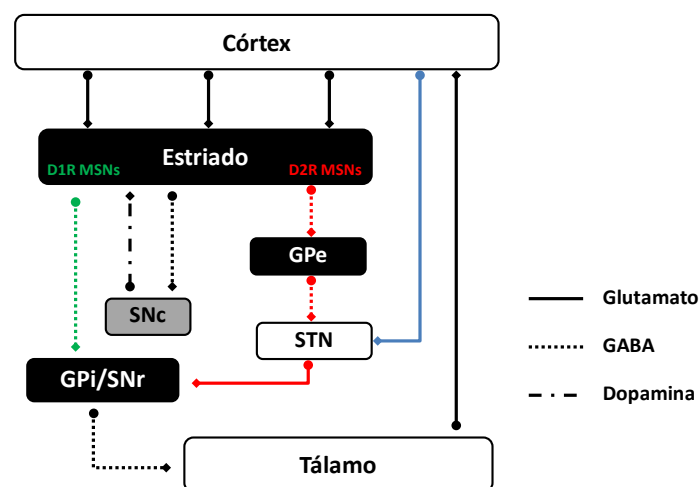
Cada um dos cinco circuitos está somatotopicamente organizado, de tal modo que lesões em pontos diferentes dentro de um mesmo circuito produzem alterações clínicas similares (última coluna da tabela) (3,22,25). É também convencional agrupar estas cinco vias em apenas três, de acordo com a sua função alargada (20,22): uma via motora, uma via associativa (circuito dorso-lateral) e uma via límbica (circuitos orbito-frontal e cingulado).

1.3.1.7. Organização funcional interna das vias cortico-basais

Convencionalmente (e de um modo considerado por muitos autores como excessivamente simplista, se bem que conceptualmente muito útil), considera-se existirem, em cada uma destas cinco vias, uma via directa, activadora e responsável por iniciar respostas motoras, comportamentais ou cognitivas; e uma via indirecta, inibidora (figura 1) (3,22,25). A via directa tem início nos MSN que se projectam mono-sinapticamente sobre o pálido interno e sobre a substância *nigra pars reticulata*. Estas últimas estruturas enviam por sua vez eferências inibidoras (gabaérgicas) para os subnúcleos do tálamo e para os núcleos pedúnculo-pônticos do tronco. Os subnúcleos talâmicos, por fim, enviam projecções glutamatérgicas fortemente activadoras que terminam parcialmente nas regiões corticais de onde partem as vias cortico-estriadas descendentes que activam a primeira projecção da via. No caso da via cortico-basal motora, as projecções tálamo-corticais terminam também na área motora suplementar e no córtex pré-motor (3,22). O balanço final da estimulação cortico-estriada conduzida poli-sinapticamente por esta via é a activação cortical, num sistema de *feedback* positivo. A via in-

*directa* tem início nos MSN que se projectam sobre o pálido externo. Este núcleo envia, por sua vez, projecções inibidoras gabaérgicas para o núcleo subtalâmico, de onde saem projecções glutamatérgicas activadoras que terminam no pálido interno e substância *nigra pars reticulata*. O balanço final da actividade desta via é, pois, activador do pálido interno/substância *nigra pars reticulata* e, como tal, inibidor das vias ascendentes tálamo-corticais. A via *directa*, submetida ao efeito moderador da via indirecta e com um papel final de activação cortical, constitui um circuito reverberante produtor de múltiplas cópias de uma mesma informação e permitindo a execução de tarefas motoras ou cognitivo-motoras complexas de um modo automático, rápido e com um mínimo de esforço consciente (27-32). Um estado de hiperactividade relativa da via *directa* levaria a uma excessiva inibição do globus palidus interno e consequente desinibição do tálamo, resultando, em termos de função motora, numa perturbação hiperkinética do movimento (p.ex., coreia). A hipoactividade da via *directa* ou a hiperactividade relativa da via indirecta (sobretudo das sinapses excitatórias subtálamo-palidais) levaria, de acordo com este modelo, à excessiva activação do pálido interno, com consequente inibição do tálamo e hipocinésia (p.ex., na doença de Parkinson) (22). Este modelo, abundantemente citado, tem vindo a ser criticado, como já comentámos, por excessivamente simplista. Embora uma discussão da sua validade esteja muito para além do âmbito deste texto, basta referir, a título de exemplo, que o modelo ignora as importantes projecções glutamatérgicas cortico-subtalâmicas e o seu papel provável na focagem da actividade das projecções pálido-talâmicas, assim como na iniciação e conclusão de sequências motoras (e, possivelmente, comportamentais) complexas (20,22,33).

Figura 1. Vias cortico-basais directas e indirectas



### 1.3.1.8. Aferências dopaminérgicas, colinérgicas e serotoninérgicas dos gânglios da base

Para além das projecções activadoras de origem cortical e talâmica, o estriado recebe ainda duas importantes aferências: 1) **aferências dopaminérgicas** vindas da substância *nigra pars compacta* (e projectando-se sobre o putamen e caudado) e da via dopaminérgica ascendente meso-límbica com origem na área tegmental ventral do tronco (e projectando-se sobre o estriado ventral e núcleo *ac-*

*cumbens*, amígdala temporal e hipocampo); 2) **aferências ascendentes serotoninérgicas** com origem nos núcleos da rafe mesencefálica e projectando-se não só sobre o estriado, mas também sobre a amígdala, hipocampo, cíngulo e córtex orbito-frontal (19,30).

As aferências dopaminérgicas que se projectam sobre o estriado exercem a sua influência por meio de receptores da dopamina do tipo D1 e D2, presentes quer nas membranas dos MSN, quer nas dos interneurónios. (20,23). Os receptores do tipo D1, de baixa afinidade e ligados ao sistema da adenilil-ciclase/proteína-quinase A, concentram-se predominantemente nos MSN estriato-nigrais (via *directa*). A sua estimulação aproxima o potencial de membrana do limiar de acção e aumenta a disponibilidade de receptores glutamatérgicos na membrana. Ambos os mecanismos aumentam a excitabilidade das dendrites dos MSN estriato-nigrais, facilitando a condução, pela via *directa*, de sinais transmitidos pelas projecções cortico-estriadas (3,22,23,33,34). Os receptores do tipo D2, com elevada afinidade e ligados ao sistema proteína G/ fosfolipase C, estão concentrados nos MSN da via *indirecta*. A sua estimulação afasta o potencial de membrana do limiar de acção, reduz a densidade de receptores do glutamato na membrana neuronal, e reduz a libertação pre-sináptica de glutamato nas sinapses cortico-estriadas. O resultado final destes efeitos é a redução da resposta da via *indirecta* aos estímulos cortico-estriados (3,22,23,34). Além destas acções, a dopamina influencia ainda a plasticidade sináptica no estriado, contribuindo na indução de *Long-Term Depression* (receptores D2) ou *Long-Term Potentiation* (receptores D1) nas sinapses glutamatérgicas cortico-estriadas (19,20,23). Uma redução no aporte de dopamina ao estriado, tal como sucede na doença de Parkinson, resulta em hiperactividade relativa da via *indirecta*, com excessiva inibição das vias tálamo-corticais e, consequentemente, bradicinésia/bradifrenia e dificuldade em iniciar movimentos e acções (3,22). Leva, além disso, a uma redução do número de sinapses glutamatérgicas no estriado, com redução da focagem, pela via *indirecta*, da actividade transmitida na via *directa* (34).

O envolvimento das vias dopaminérgicas ascendentes com origem na área tegmental anterior na regulação do comportamento dá-se, sobretudo, através das suas projecções sobre o córtex pré-frontal (via dopaminérgica meso-cortical, que se projecta sobre o córtex cíngulado, orbito-frontal, pré-frontal medial e pré-frontal dorso-lateral) e sobre o estriado ventral/ núcleo *accumbens* (4,24,35). A frequência de despolarização das projecções dopaminérgicas nesta última região (a região do estriado com maior concentração de receptores D1) aumenta quando uma recompensa ocorre inesperadamente e diminui quando uma recompensa esperada é omitida (24,36). Aumenta também na presença de um estímulo pavloviano preditor de recompensa, desempenhado assim um papel central nos processos de condicionamento (24). As projecções dopaminérgicas sobre o córtex orbito-frontal e cíngulo estão ainda envolvidas na activação e organização do comportamento intencional, incluindo a iniciação e manutenção de respostas intencionais a estímulos relevantes do ambiente (19,24,35). O aumento do ritmo de despolarização dos neurónios dopaminérgicos desta via parece estar associado à incerteza e à dúvida obsessiva quanto ao resultado de uma acção (30,37). A actividade dopaminérgica meso-cortical funciona assim como um sinalizador de erros e um activador de condutas de verificação e correcção (30). De grande relevo para a neurobiologia das perturbações de ansiedade e aditivas, a actividade da via dopaminérgica meso-cortical tem ainda a capacidade de contrariar a supressão, pelo córtex pré-frontal, de respostas afectivas da amígdala (30,37,38). Quanto à via dopaminérgica nigro-estriada parece desempenhar um papel decisivo no controlo quer da acção intencional, quer da acção habitual, e ainda na aprendizagem de sequências motoras e comportamentais (24,33). Através das suas projecções excitatórias sobre o estriado dorso-medial, moduladas pela actividade do sistema amígdala basolateral-*accumbens*, medeia a influên-

cia do valor do resultado de uma acção no comportamento intencional; através das suas projecções sobre o putamen postero-lateral, moduladas pela actividade do núcleo central da amígdala, medeia a aquisição das associações estímulo-respostas próprias do comportamento habitual (24). A actividade fásica dos neurónios dopaminérgicos da via nigro-estriada parece ainda sinalizar o início e o término de sequências motoras/ comportamentais, um processo que poderá estar comprometido em várias doenças do movimento, com destaque para a doença de Parkinson (33).

A acção da dopamina sobre os MSN das vias directa e indirecta é, por sua vez, antagonizada pela acção da **acetilcolina**, outro neurotransmissor central na fisiologia dos gânglios da base. Existem duas fontes de acetilcolina no estriado: neurónios colinérgicos com corpo celular no núcleo pedúnculo-pôntico, e interneurónios colinérgicos, com corpo celular localizado no próprio estriado e com actividade tónica contínua (*Tonically Active Neurons* – TANs) (4). Estes últimos, por meio de receptores muscarínicos, aumentam a excitabilidade dos MSN estriato-palidais (3,4). Interagem também, de forma complexa, com as projecções dopaminérgicas nigro-estriadas, aumentando (via receptores nicotínicos) ou diminuindo (receptores muscarínicos) a libertação de dopamina no estriado. Por seu lado, a dopamina libertada pelos neurónios dopaminérgicos nigro-estriados aumenta (por meio de receptores D5) ou diminui (receptores D2) a actividade nos próprios interneurónios colinérgicos (3,4). Na ausência de acetilcolina (como sucede por exemplo na Coreia de Huntington) verifica-se, nas vias directa e indirecta, uma resposta exagerada à dopamina, com predomínio da primeira e desinibição descontrolada do tálamo (23,34).

Quanto às vias ascendentes serotoninérgicas, a sua acção nos gânglios da base é múltipla, complexa e incompletamente compreendida. A totalidade das projecções serotoninérgicas do SNC têm a sua origem em cerca de 200 000 corpos celulares agrupados nos núcleos da rafe mediana do tronco cerebral e caracterizam-se, entre outras particularidades, por não possuírem actividade executiva ou sensitiva, mas sim de modulação e coordenação de outros sistemas de neurotransmissão (39,40). Os núcleos dorsais, rostrais e medianos projectam-se sobretudo para o córtex, hipocampo, estruturas límbicas, estriado, tálamo e hipotálamo; os núcleos caudais enviam projecções descendentes para a medula (26). Os núcleos cefálicos recebem por seu lado importantes aferências com origem nas regiões telencefálicas para onde reciprocamente enviam as suas projecções (30,39). A rede de projecções serotoninérgicas do SNC está assim conectada de forma a influenciar praticamente todas as funções neurológicas – motoras, comportamentais, cognitivas e afectivas. O ritmo de despolarização dos neurónios serotoninérgicos é proporcional ao nível de activação comportamental e exerce uma acção inibidora sobre as vias dopaminérgicas nigro-estriada, meso-límbica e meso-cortical (via receptores 5-HT2A e 5-HT2C), e facilitadora da transmissão gabaérgica dos interneurónios corticais e subcorticais, com consequente redução da excitabilidade cortical (via receptores 5-HT1A) (19,26,30,39). Em termos comportamentais, a actividade destas projecções serotoninérgicas telencefálicas e subcorticais facilita os comportamentos de sociabilização, aumenta o tempo de reacção (reduzindo assim a impulsividade) e reduz a agressividade (19,30,39). No plano cognitivo as projecções para o córtex orbito-frontal e pré-frontal dorso-lateral facilitam funções complexas como o planeamento, a inversão comportamental e os processos de decisão (39,41,42). A actividade de um grupo mais restrito de neurónios serotoninérgicos com despolarização fásica parece estar relacionada com a geração de comportamentos motores estereotipados como a mastigação, a marcha ou o *grooming* (39).

### 1.3.1.9. Resumo das funções dos gânglios da base

O modo de funcionamento dos gânglios da base é extraordinariamente complexo e não está completamente esclarecido. Genericamente parecem ter como função a integração de informações com origem no córtex sensitivo-motor, associativo e límbico, convertendo-as num débito de informação densamente focado, organizado e sequenciado, que é transmitido a várias áreas corticais especializadas no planeamento motor e cognitivo, e na expressão e regulação emocional (19,22). Comum a todos os modelos fisiológicos dos gânglios da base parece ser a noção de que estão relacionados não tanto com a “geração volitiva” do movimento ou de comportamentos, mas essencialmente com a selecção e manutenção de um determinado programa motor ou comportamental em função do contexto ambiental (informação sensorial) e interno (informação volitiva/motivacional e emocional), sinalizado pelas áreas corticais que hierarquicamente se lhes sobrepõem (24,43). A activação e manutenção destes programas motores ou comportamentais ocorre de modo automático, e não apenas de forma independente da atenção consciente, mas até mesmo apesar desta, como tão bem ilustram os pequenos actos falhados que polvilham as acções automáticas da vida quotidiana. No que diz respeito especificamente ao controlo da acção e da tomada de decisão, o sistema cortico-estriado parece estar envolvido na sustentação de dois processos distintos (a até certo ponto competitivos) (24). O comportamento intencional, controlado pelo resultado da acção, está sobretudo dependente do caudado anterior e de uma região cortical pré-frontal ventromedial (abrangendo o córtex orbito-frontal medial e a face medial do córtex pré-frontal). Esta última região cortical parece ser responsável pela codificação não apenas do valor recompensatório da consequência de uma acção, mas também da contingência entre a acção e o seu resultado. O comportamento habitual, governado por estímulos ambientais Pavlovianos preditores de um determinado resultado da acção, depende sobretudo do putamen postero-lateral (24). O papel dos gânglios da base e vias cortico-basais nos vários processos envolvidos no controlo da acção é frequentemente resumido pela literatura de língua anglo-saxónica nos termos *filtering*, *scaling*, *focusing*, *set and cue*, *chunking* e *binding*:

- Filtragem, selecção e inibição de sequências de acções, sobretudo em contextos que exigem flexibilidade motora ou cognitiva/comportamental, com activação de um programa alternativo (*set-shifting*). Os gânglios da base asseguram essencialmente a eficiência do processo de *set-shifting*, sendo o conteúdo e controlo estratégico da resposta alternativa sustentados pelas estruturas corticais pré-frontais (22,32,33).
- Amplificação e optimização (*scaling*) do padrão de actividade neuro-motora, cognitiva, ou comportamental, por forma a atingir um determinado alvo ou objectivo, executar um determinado movimento, ou responder a um estímulo ambiental. Em termos motores, este mecanismo dependeria do contínuo reajustar de um equilíbrio entre o efeito amplificador da via directa e o efeito moderador da via indirecta (3,22).
- Focagem do programa motor, ou seja, produção de um padrão de activação de grupos musculares depurado de elementos contaminantes do movimento pretendido (por exemplo a contração simultânea de antagonistas). Esta função é mais facilmente explicada com recurso ao modelo do *center-surround*, que dá grande ênfase à projecção excitatória cortico-subtalâmica (via hipodirecta) e às projecções do núcleo subtalâmico para o pálido. Estas últimas formam um denso plexo de terminais em torno do corpo celular dos neurónios gabaérgicos de projecção do pálido interno. As aferências do estriado sobre estes mesmos neurónios, em contraste, terminam nas dendrites proximais. Enquanto estas últimas produzem uma inibição hiperfocalizada



(*center*) de determinado grupo de neurónios (e consequentemente a activação focalizada dos neurónios talâmicos onde estes se projectam), as projecções do núcleo subtalâmico induziriam uma activação generalizada (*surround inhibition*) dos restantes grupos neuronais do pálido (e consequente inibição a nível do tálamo de todos os grupos neuronais irrelevantes para o programa motor em curso) (3,43).

- Activação e sustentação de comportamentos motores automáticos: esta função compreende uma componente de activação cortical tónica (*set*) que, em áreas corticais motoras, cognitivas e límbicas mantém os programas motores/comportamentais pré-activados para execução imediata, e uma componente fásica (*cue*), pela qual o pálido transmite às regiões corticais pré-activadas os sinais de iniciação ou conclusão do programa motor, sejam eles gerados internamente ou por modificações ambientais. Quer a componente tónica quer a componente fásica (e os correspondentes sinais de iniciação e de término de uma sequência de acção) são controladas pelo ritmo de despolarização dos neurónios estriato-palidais e pálido-talâmicos (gabaérgicos), e dos neurónios dopaminérgicos nigro-estriados, sendo indispensáveis à aprendizagem por repetição. (3,22,33).
- Acoplagem (*chunking*) das várias subunidades de uma sequência motora ou comportamental pré-aprendida (*pre-packaged programs*) num todo fluido e contínuo. Esta função, dependente da aprendizagem por repetição, ocorre de forma automática e independente da supervisão consciente pelo córtex pré-frontal e cingulado (é, aliás, prejudicada por esta, como todo o músico ou desportista bem sabe), que apenas estão envolvidos na fase de aquisição (3,22,24,32,33).
- Integração e sincronização da actividade nas várias áreas corticais sensitivo-motoras e associativas envolvidas na selecção, promulgação e sequenciação de pensamentos e acções. Esta sincronização da actividade eléctrica de diversas regiões corticais permite, por exemplo, a codificação coerente das várias propriedades sensoriais, verbais e simbólicas (*as qualia*) de um objecto, e poderá estar comprometida nas psicoses esquizofrénicas (22).

### 1.3.1.10. Principais áreas corticais frontais das vias cortico-basais

Dada a relevância destas áreas corticais quer para a fisiopatologia da distonia primária e da perturbação obsessivo-compulsiva, quer para a fisiologia das funções cognitivas que constituem um dos objectos deste estudo, iremos rever com algum detalhe o seu papel na regulação do comportamento e da cognição.

As estruturas corticais responsáveis pelo controlo da acção voluntária encontram-se, de uma forma muito clara, hierarquicamente organizadas no sentido antero-posterior: planeamento da acção no córtex pré-frontal (dorso-lateral, orbito-frontal e cingulado anterior), preparação das suas componentes motoras nas áreas pré-motoras (área motora suplementar e córtex pré-motor), execução pelo córtex motor primário (44,45). Cada acção executada tem subjacente um plano estratégico executivo que determina o que fazer, quando, e como. Neste processo o córtex pré-frontal dorso-lateral é responsável pela tomada de decisão em termos executivos (plano global da acção, esquemas de acção); e o córtex orbito-frontal lateral, pela eliminação e inibição de acções concorrentes irrelevantes e pelo controlo inibitório da atenção (22,44,45). A área motora suplementar (acções iniciadas espontaneamente) e o córtex pré-motor (acções guiadas por estímulos externos) estarão essencialmente envolvidos na determinação de quais os passos que compõem a acção, os necessários movimentos e a sua direcção, a sua sequência, o seu início e o seu término (22,44,45). O córtex cingulado anterior,

por fim, controla o início e o final das acções voluntárias em termos motivacionais, a focagem da atenção, e a integração dos sinais do meio interno e do sistema nervoso vegetativo – os chamados *gut-feelings*, encarados cada vez mais como fundamentais nos processos de decisão (22,46).

A mudança de uma forma de controlo consciente da acção, dito **reflectivo**, para uma forma automática ou **reflexiva** de controlo da acção e dos movimentos, opera-se através da interacção das áreas corticais com os gânglios da base que, como já comentámos, permitem a realização de acções complexas rotineiras de forma automática e sem necessidade de mobilizar o controlo consciente da atenção, libertando as estruturas corticais frontais para o desempenho de tarefas não rotineiras, criativas e elaboradas, relacionadas com eventos abstractos ou diferidos no tempo (22,47,48).

### 1.3.1.11. Córtex orbito-frontal

O córtex orbito-frontal é uma área cortical localizada na superfície medial e orbital da extremidade anterior do lobo frontal (48). Pode ser subdividido numa porção rostral (áreas de Brodmann 10 e 47) e uma porção ventro-medial (áreas de Brodmann 11 a 14) (22,41,48). Dotado de conexões recíprocas com as áreas corticais associativas, com a amígdala, com o hipotálamo e com os núcleos límbicos dos gânglios da base (núcleo *accumbens*, tubérculo olfactório, pálido ventral), está idealmente localizado e conectado para funcionar como a interface integradora de informação emocional, cognitiva e efectora, o que lhe valeu a designação de “córtex para-límbico” (48,49). Numa importante revisão frequentemente citada na literatura, Zald e Kim (1996) subdividem o córtex orbito-frontal num segmento medial e num segmento lateral, atribuindo a este último um papel predominantemente executivo relacionado com a supressão de informação irrelevante (controlo de interferência) e a inibição de respostas pré-potentes perante uma mudança de *set* (50,51). O córtex orbito-frontal lateral e as suas projecções sobre o núcleo *accumbens* (cápsula) parecem ainda ser responsáveis pela codificação da validade preditiva de estímulos pavlovianos, desempenhando assim um papel decisivo na regulação motivacional das acções do tipo habitual (24). O papel do córtex orbito-frontal medial seria essencialmente a codificação do significado comportamental dos estímulos, nomeadamente do seu valor hedónico, e a modulação do comportamento em função do estado de saciedade quanto a esse estímulo, através das suas projecções sobre o núcleo *accumbens* (núcleo) (24,50,51). Participa também na detecção de erros, contribuindo desse modo para a supressão de respostas pré-potentes no chamado *reversal learning* (22,41,50,51). Através das suas conexões límbicas o córtex orbito-frontal medial está ainda envolvido no reconhecimento do significado emocional das expressões faciais, na regulação do comportamento emocional e social, da agressividade, das pulsões sexuais e da aversão ao risco (50,51). Esta ligação às estruturas límbicas confere-lhe adicionalmente um papel central na codificação do chamado “marcador somático” em tarefas de decisão rápida intuitiva (52). A integração, pelo córtex orbito-frontal, de informação visceral e límbica no processo de decisão permite que este seja enviesado, de forma inconsciente e rápida, em função de experiências prévias envolvendo estímulos semelhantes. Indivíduos com lesões do córtex orbito-frontal têm assim dificuldade em modificar o seu comportamento perante um resultado desfavorável (lesões laterais), ou em tomar decisões e antecipar riscos (lesões mediais). Surgem ainda com frequência, neste último cenário, desinibição sexual e social, euforia superficial, jocosidade inapropriada, inconveniência social e impulsividade sociopática, assim como, nalguns casos, ecopraxia/ecolália e comportamentos de utilização (22,52). A hiperactividade cortical orbito-frontal, pelo contrário, parece originar a codificação inapropriada de estímulos como tendo signi-



ficado adverso, levando à avaliação excessivamente negativa das consequências imediatas de uma acção – um viés cognitivo arquetípico da perturbação obsessivo-compulsiva (POC) (19).

### 1.3.1.12. Córtex cingulado anterior

A circunvolução do cíngulo localiza-se na face interna do hemisfério, contornando o corpo caloso desde o córtex pré-frontal à junção parieto-occipital (48). Podem considerar-se dois segmentos na circunvolução do cíngulo anterior: o segmento dorsal, também conhecido por córtex cingulado cognitivo, e o segmento ventral, sub-caloso, ou afectivo. O segmento dorsal (áreas 24a a 24c e 32) está intimamente ligado ao córtex pré-frontal dorso-lateral, pré-motor e parietal. Encontra-se ainda ligado ao hipocampo por meio do feixe do cíngulo e da porção posterior da circunvolução do cíngulo. Está envolvido na atenção extrospectiva voluntária (incluindo a atenção dividida), na iniciação espontânea de acções, na motivação interna para a acção, na regulação e integração da memória de curto prazo, na aprendizagem e na detecção de erros (22,48). Todas estas funções são influenciadas de forma decisiva pelas ricas aferências noradrenérgicas e dopaminérgicas que chegam a esta região cortical, sendo potenciadas pela acção de fármacos psicoestimulantes como o metilfenidato ou as anfetaminas (22,48). O segmento afectivo (áreas 24a a 24c, 32, 25 e 33) está anatómica e funcionalmente ligado à amígdala, núcleo *accumbens*, hipotálamo, ínsula anterior, hipocampo e córtex orbito-frontal. Tem ainda ligações ao sistema nervoso vegetativo e ao sistema endócrino (o que lhe valeu o epíteto de “córtex motor visceral”). Desempenha um papel central na codificação emocional da informação, sobretudo na avaliação emocional das consequências de uma acção, na vigilância de estados emocionais internos e na atenção e resposta a situações inesperadas, em que se oferecem ao sujeito opções conflictuantes com elevada probabilidade de erro (53). A actividade do córtex cingulado anterior parece correlacionar-se inversamente com a actividade no córtex pré-frontal dorso-lateral, o que sugere que o seu papel se relaciona com a interrupção de padrões fixos de estímulo-resposta sustentados por este último (53).

Os indivíduos com lesões do córtex cingulado anterior apresentam um síndrome muito característico de hipocinésia, mutismo ou perda de espontaneidade do discurso, apatia, avolição e inércia extrema (22,48). Estados de hiperactividade funcional do córtex cingulado afectivo estão descritos na POC, nas perturbações fóbicas e nas perturbações afectivas (19).

### 1.3.1.13. Córtex pré-frontal dorso-lateral

O córtex pré-frontal dorso-lateral é uma vasta área cortical que compreende as áreas de Broca 9 e 46. De certo modo, pode dizer-se que as suas funções resumem as funções do córtex pré-frontal como um todo (22). Por vezes designado por “córtex executivo”, parece ser responsável pelas mais sofisticadas funções cognitivas do Homem, como sejam a análise e processamento sequencial de acções, a resolução de problemas e a auto-elaboração de planos de acção relacionados com as contingências ambientais (48). O córtex pré-frontal dorso-lateral estabelece a ponte entre sensação e movimento, por um lado, e memória visual, espacial e práxica de longo prazo por outro. Constitui o substrato neural da memória de trabalho nas suas várias modalidades, de planos e esquemas de acção, e da preparação prospectiva para a acção (esta última função graças às importantes projecções para o córtex pré-motor, que lhe está adjacente) (48,54). É ainda a estrutura para onde convergem as eferências que partem do córtex parietal associativo (o chamado *dorsal stream*, responsável pela

informação loco-espacial) e do córtex temporal associativo (*ventral stream*, responsável pela informação objectal – forma, cor, utilidade, etc.) (48).

O córtex pré-frontal dorso-lateral recebe importantes aferências do segmento dorsal do cíngulo anterior, que lhe envia *feedback* negativo sempre que os resultados de programas cognitivos/comportamentais em curso (cuja selecção e manutenção é assegurada pelo córtex pré-frontal dorso-lateral) se afastam do exigido pelas contingências do ambiente, levando assim à eventual activação de um programa estímulo-resposta alternativo (53). Esta função, classicamente testada pelo *Wisconsin Card Sorting Test*, encontra-se comprometida nos indivíduos com lesões pré-frontais dorso-laterais, que nesta tarefa demonstram um padrão característico de perseveração (48). O córtex pré-frontal dorso-lateral está ainda envolvido na sustentação da memória de trabalho e da atenção, funções nas quais a supressão de informação irrelevante, assegurada em cooperação com o córtex orbito-frontal, tem um papel central (22). O seu papel fulcral na memória de trabalho visuo-espacial foi magistralmente demonstrado em estudos nos quais se logrou medir a actividade de neurónios dorso-laterais isolados no decurso de uma tarefa de memória visuo-espacial. Identificou-se um subgrupo de neurónios cujo ritmo de despolarização aumenta no início do intervalo de tempo em que a informação visuo-espacial é mantida na memória de trabalho, regressando ao ritmo basal assim que termina aquele intervalo e a informação é utilizada para uma acção (55). Em coerência com esta observação, constata-se que indivíduos com lesões do córtex pré-frontal dorso-lateral apresentam, além da já referida perseveração, défices identificáveis de memória de trabalho visuo-espacial (48). Por fim, o córtex pré-frontal dorso-lateral parece ser também a sede cortical de funções cognitivas altamente complexas como sejam o planeamento e regulação de acções dirigidas a um objectivo diferido no tempo, resolução de novos problemas, síntese mental de acções não-rotineiras e pensamento auto-reflexivo (22). Desempenha ainda um papel relevante na integração de informação que antecede os processos de decisão, sobretudo na aquisição e representação mental de padrões e regras abstractas a partir de informação aparentemente arbitrária (22). A sua actividade encontra-se tipicamente reduzida na depressão major e na POC (19).

### 1.3.1.14. Área motora suplementar e córtex pré-motor

A área motora suplementar está localizada na face medial do hemisfério, imediatamente adiante do córtex motor primário. O córtex pré-motor está também situado imediatamente adiante do córtex motor primário, na face dorsal do hemisfério.

As áreas motora suplementar e pré-motora situam-se hierarquicamente entre o cíngulo anterior e o córtex motor e são recrutadas, respectivamente, no decurso de movimentos voluntários guiados por estímulos sensoriais externos, e de movimentos voluntários espontâneos, sem ligação a estímulos externos (22,56). Ambas recebem abundantes aferências glutamatérgicas do tálamo e enviam projecções glutamatérgicas que se juntam às do córtex motor primário na via piramidal descendente (22). A área motora suplementar pode subdividir-se num segmento anterior ou rostral, envolvido sobretudo na selecção, planeamento e preparação de movimentos e acções motoras voluntárias, assim como na aprendizagem de sequências motoras novas; e num segmento posterior, mediador de movimentos complexos e sequenciais e de movimentos bi-manuais já aprendidos e automatizados (56,57). As lesões da área motora suplementar podem levar, em alguns casos, a comportamentos de utilização automática e movimentos involuntários automáticos da mão – o célebre síndrome da mão alienígena (22).

### 1.3.1.15. Amígdala temporal

Nenhuma descrição da neurobiologia do comportamento ficaria completa sem uma referência à amígdala temporal, situada na profundidade da porção apical do lobo temporal e constituída por vários núcleos divididos em três grupos: o grupo baso-lateral, que recebe essencialmente aferências dos vários sistemas sensoriais, que lhe enviam informação sensorial altamente processada sobre estímulos ambientais relevantes; o grupo central, que envia eferências para o hipotálamo e para os núcleos do tronco cerebral; e o grupo medial (ou centro-medial), que faz parte da chamada amígdala alargada e tem conexões recíprocas com múltiplas regiões corticais e subcorticais, com destaque para o córtex orbito-frontal, córtex cingulado anterior e núcleo *accumbens* (19,24,40,47,48). A amígdala está envolvida sobretudo na sinalização da ansiedade e na activação de respostas de susto/surpresa e de luta-ou-fuga. Participa na atribuição de significados emocionais à informação sensorial (por exemplo expressões faciais) e tem também a capacidade de reforçar o registo de memórias com significado emocional intenso (19,40,47,48). Através das suas conexões recíprocas com o núcleo *accumbens* e córtex orbitofrontal participa no processamento da recompensa e na regulação da motivação (19). Mais especificamente, o núcleo baso-lateral da amígdala parece responsável pela integração, essencial à codificação do valor do resultado de uma acção, entre informação sensorial e informação emocional e motivacional/ afectiva (aferências hipotalâmicas). Transmitida ao caudado, córtex pré-frontal medial e *accumbens* (núcleo), esta informação influencia a tomada de decisão no comportamento intencional, traduzindo a motivação em acção (24). Por fim, a amígdala participa ainda na regulação do apetite, do humor, da agressividade, da sexualidade e da sociabilidade (19,24,40,47,48).

## 1.3.2. Neurobiologia da distonia primária

### 1.3.2.1. Estudos de lesão na distonia focal

Cerca de 36% dos doentes com lesões focais dos gânglios da base desenvolvem quadros de distonia após um período de tempo variável que pode ir de apenas um mês a mais de nove anos (1,3,58,59). A incidência de distonia varia de acordo com a localização específica da lesão: até 70% nas lesões do putamen dorso-lateral; cerca de 30% nas lesões talâmicas e subtalâmicas (3,60,61). Quanto às lesões do *globus pallidus*, são sobretudo as do pálido interno que estão associadas ao aparecimento de um síndrome distónico, provavelmente por resultarem em desinibição do tálamo (3). Por fim, estão também descritos quadros de distonia secundária a lesões do caudado, do cerebelo e do córtex frontal ou fronto-parietal (1). Os resultados dos estudos de lesão em modelos animais de distonia são muito consistentes com estes achados clínicos em humanos: a distonia focal ou segmentar surge algumas semanas após lesões artificiais do putamen dorso-lateral, caudado, ou pálido interno, sendo a extensão do segmento corporal afectado proporcional à extensão da lesão (58). O intervalo mais ou menos longo entre a lesão dos gânglios da base e o aparecimento da distonia sugere que esta se deve essencialmente a um processo sub-agudo de reorganização das sinapses e circuitos cortico-subcorticais, o que estaria de acordo com a hipótese de um excesso de plasticidade neuronal na própria distonia primária (4,58).

### 1.3.2.2. Estudos de neuro-imagem estrutural na distonia focal primária

A maior parte dos estudos imagiológicos estruturais na distonia focal primária aponta para alterações volumétricas do núcleo lentiforme (2,4,62). Embora estas sejam reportadas quer no sentido de um aumento, quer no de uma diminuição do volume de substância cinzenta, os dados mais consistentes reportam um aumento do volume putaminal, não só em doentes com distonia focal primária esporádica ou familiar – em que está descrita uma correlação inversa entre o volume do putamen e a gravidade da distonia – mas também nos portadores não afectados do gene da distonia familiar DYT1 (2,4,62,63). Mais recentemente, estudos de *diffusion tensor imaging* revelaram aumento da anisotropia fraccional no braço posterior da cápsula interna em doentes com distonia focal da mão, o que tem sido interpretado como mais uma evidência do envolvimento das vias cortico-basais na neurobiologia da distonia primária (4,64,65). Por fim, está ainda descrito um aumento do volume da substância cinzenta no córtex sensitivo primário, o que, como veremos adiante, é compatível com a hiperactividade cortical somato-sensitiva descrita na distonia focal primária, independentemente do segmento corporal afectado (66).

### 1.3.2.3. Estudos de neuro-imagem funcional na distonia focal primária

De um modo geral, os estudos funcionais realizados em doentes com distonia em repouso têm revelado resultados algo contraditórios, embora todos eles apontando para as mesmas estruturas cerebrais: os gânglios da base e as vias baso-tálamo-corticais (2,65,67,68,68-72). O achado mais consistente e replicado refere-se ao putamen, cuja actividade metabólica se encontra aumentada em repouso (2,3,72-75). Quanto aos estudos funcionais realizados durante a execução de movimentos, têm produzido resultados francamente mais consistentes, revelando sobretudo um aumento da actividade metabólica no córtex motor primário e pré-motor contralateral ao segmento distónico, e ainda na área motora suplementar rostral, área 8 de Brodmann, córtex parietal posterior, região cingulada anterior, e córtex pré-frontal dorso-lateral ipsilateral (3,69,72,76). A actividade metabólica nestas regiões parece aumentar gradualmente em paralelo com a intensidade da distonia durante a execução de uma tarefa motora repetitiva, sendo acompanhada por hiperactividade metabólica do pálido, putámen e caudado, e tálamo (3,72,77-79). Esta hiperactividade dos gânglios da base é também detectável durante a execução de movimentos não relacionados com a região muscular afectada pela distonia (72,80). No seu conjunto estes achados são congruentes com o modelo de uma via estriato-palidal directa hiperactiva, levando consecutivamente a inibição do pálido interno e desinibição das vias activadoras tálamo-corticais (2,3,65). Esta hipótese é aliás parcialmente confirmada pelo registo da actividade neuronal no decurso de intervenções neurocirúrgicas para tratamento de distonia intratável, que revela irregularidade e lentificação do ritmo de descarga dos neurónios do pálido interno e aumento do ritmo de descarga dos neurónios do tálamo motor. Ambas as alterações estão correlacionadas com a intensidade dos movimentos distónicos (1-3,81).

Por fim, alguns estudos de ressonância magnética nuclear (RMN) funcional têm revelado alterações da representação somatotópica cortical de segmentos corporais afectados pela distonia, com, por exemplo, sobreposição das áreas de representação cortical de dedos contíguos em doentes com câibra do escritor (3). Este padrão de sobreposição somatotópica de segmentos corporais distintos não está restrito ao córtex sensitivo, parecendo projectar-se ao longo das várias estações das vias cortico-basais (64,65,72).

#### 1.3.2.4. Estudos electro-fisiológicos na distonia focal primária

As alterações electro-fisiológicas identificadas na distonia focal primária foram durante muito tempo a única evidência objectiva de uma alteração fisiológica nesta doença do movimento. Embora indetectáveis no exame neurológico convencional, estão descritas várias alterações dos reflexos medulares e tronculares: maior duração dos reflexos ósteo-tendinosos, co-contracção anómala de outros grupos musculares, atenuação da inibição recíproca normal entre grupos musculares antagonistas (2,82-85). Estas alterações têm sido, no seu conjunto, atribuídas a um compromisso do *output* descendente dos gânglios da base, quer directo, quer indirecto por via das suas eferências baso-tálamo-corticais, uma vez que são detectáveis mesmo em segmentos corporais não afectados pela distonia (2,86,87).

Quanto aos estudos de electrofisiologia cortical, incluindo estudos de estimulação magnética transcraneana, têm revelado de forma muito consistente um aumento da excitabilidade cortical, com aumento da área de representação cortical dos músculos afectados e disrupção da *surround inhibition* (2,3,58,66,88-91). Esta última função, dependente da actividade de interneurónios corticais gabaérgicos, consiste na focalização da actividade neuronal na área cortical correspondente aos músculos relevantes para determinado movimento, por meio da inibição das áreas corticais circundantes correspondentes a outros músculos ou a outros programas motores irrelevantes para o movimento pretendido (2,66,90). A disfunção da *surround inhibition* tem sido atribuída à disfunção dos interneurónios gabaérgicos intracorticais e da via estriato-palidal indirecta, para a qual contribuiria também a redução do tónus dopaminérgico D2 no estriado (1,2,92-94).

#### 1.3.2.5. Processamento somato-sensitivo na distonia focal primária

Existem múltiplos indícios clínicos e experimentais de que o processamento somato-sensitivo se encontra alterado na distonia focal primária: o clássico truque sensitivo, o desencadear da contracção distónica pela simples aplicação de vibração no membro afectado, a melhoria após anestesia do membro, ou as dificuldades na discriminação espacial e temporal entre estímulos tácteis (1,2,66,95,96). No mesmo sentido apontam a já referida hiper-excitabilidade e o aumento do volume de substância cinzenta no córtex sensitivo primário em doentes com distonia focal primária (58,66,97). Também em modelos animais a indução de distonia focal primária está associada a uma expansão da área de representação cortical sensitiva do segmento afectado, com sobreposição das áreas de representação dos dedos e perda da discriminação cortical entre pele glabra e pele com pelagem (2,58,98). Esta distorção do mapa somatosensitivo cortical é extensiva às áreas receptoras proprioceptivas e cinesoperceptivas da área motora suplementar, responsáveis pela representação cortical do movimento e pela sua simulação interna (3,58,95).

#### 1.3.2.6. Neurotransmissores na distonia primária: dopamina

A evidência de que a dopamina desempenha um papel decisivo na distonia primária é abundante, embora contraditória (4): muitos doentes com distonia primária beneficiam de tratamento com agonistas dopaminérgicos, enquanto outros beneficiam de antagonistas como a tetrabenazina; nas distonias secundárias a intensidade da distonia é proporcional ao grau de desaferenciação dopaminérgica do estriado; a exposição a antagonistas dopaminérgicos como o haloperidol pode originar distonias quer agudas, quer tardias; na doença de Parkinson tanto pode surgir distonia bradicinética/hipertónica na fase *off* do tratamento com L-Dopa, como distonia hiepercinética na fase *on*,

imediatamente após a toma deste fármaco (1,4). Foi ainda demonstrada, na distonia focal primária, uma redução na densidade de receptores da dopamina no estriado dorsal, embora não seja claro se esta anomalia reflecte perda de neurónios com receptores da dopamina, aumento da dopamina sináptica, *down-regulation* dos receptores, ou aumento do ritmo de eliminação do complexo dopamina/receptor (1,3,4). Finalmente, estão descritas alterações do transporte pré-sináptico da dopamina e da densidade de receptores D2 em várias formas familiares de distonia (DYT1, DYT3, DYT5, DYT11) e uma diminuição da síntese de dopamina na distonia familiar DYT5, que responde dramaticamente a doses baixas de L-Dopa (3). Estudos em modelo animal têm demonstrado uma coincidência temporal entre o início dos sintomas motores e uma diminuição da concentração de dopamina e da expressão de receptores D2 no estriado (3,4,92,99).

#### 1.3.2.7. Neurotransmissores na distonia primária: acetilcolina

O facto de os fármacos anti-colinérgicos melhorarem parcialmente as contracções distónicas em muitos doentes sugere o envolvimento da acetilcolina na fisiopatologia da distonia primária (1,4). Está demonstrada uma redução da densidade de receptores da acetilcolina e um aumento da actividade da acetil-colinesterase no estriado, o que reflecte um aumento da concentração local de acetilcolina endógena e poderá explicar a utilidade terapêutica dos fármacos anticolinérgicos (3,4). Esta maior concentração de acetilcolina poderá em parte resultar do menor aporte de dopamina aos interneurónios colinérgicos com receptores D2, e poderá originar um aumento patológico do *output* do estriado com perda do efeito de focagem do sinal (3).

#### 1.3.2.8. Neurotransmissores na distonia primária: ácido gama-amino-butírico (GABA)

São múltiplos os indícios de um papel central do GABA na fisiopatologia da distonia primária. Além de desempenhar um papel fulcral na fisiologia dos gânglios da base e na regulação da neuroplasticidade cortical e sub-cortical, estão bem descritos os efeitos terapêuticos, na distonia, de agonistas gabaérgicos como as benzodiazepinas ou o baclofeno. Além disso, estudos de RMN com espectroscopia revelaram uma diminuição dos níveis de GABA no córtex e no núcleo lenticular (1,3,94). Por fim, e com enorme relevância para o estudo das manifestações psiquiátricas da distonia primária, a injeção de bicuculino (antagonista dos receptores A do GABA) no córtex, putamen posterior, *globus pallidus* externo ou núcleos rostrais do tálamo de primatas leva ao aparecimento não só de movimentos distónicos, mas também de alterações comportamentais fenomenologicamente semelhantes a compulsões (sobretudo quando aquelas injeções se estendem às regiões associativas do putamen e do pálido) (1,43,58,95,100). Mais: o aparecimento dos movimentos distónicos coincide com uma diminuição da densidade de interneurónios gabaérgicos não só no estriado, mas também na amígdala baso-lateral, o que poderá ser relevante para a hipotética associação entre a distonia focal primária e determinadas perturbações de ansiedade como a agorafobia ou a perturbação de pânico (95).

#### 1.3.2.9. Neuroplasticidade e distonia primária

Vários autores têm sublinhado a importância da regulação da neuroplasticidade na fisiologia da distonia focal primária. Efectivamente, a distorção e volubilidade do homúnculo motor e somatosensitivo, e a associação com circunstâncias de uso repetitivo do grupo muscular envolvido, apontam para uma hiperplasticidade neuronal patológica na distonia focal primária (66,96,101,102). Para



esta hiperplasticidade contribui decisivamente uma desregulação dos normais processos de *pruning* sináptico, sinaptogénese e neurogénese nos terminais sinápticos cortico-estriados, que constituem o substrato biológico da aprendizagem por repetição (2,4,20,95,103). Nesta forma de aprendizagem as aferências dopaminérgicas com origem na substância *nigra pars compacta* desempenham, como já foi dito, um papel central, promovendo, por exemplo, a sobrevivência de sinapses cortico-estriadas e influenciando a actividade, a eficácia e o desenvolvimento das sinapses entre os vários tipos de interneurónios existentes no estriado, entre estes e os MSN, ou ainda destes últimos entre si (4,33). A desregulação destes processos tem um impacto generalizado no funcionamento do córtex e das vias cortico-basais, com desorganização somato-tópica do córtex sensitivo-motor e das vias cortico-basais, e instabilidade dos programas motores automáticos pré-aprendidos (101,102). De grande importância para a Psiquiatria, este processo parece levar também à disrupção do controlo sobre programas comportamentais automáticos, tal como sugerido pelo achado de alterações da neuroplasticidade cortical em distúrbios psicóticos e do espectro do autismo (3,4,80,101).

### 1.3.2.10. Modelos neurobiológicos da distonia focal primária

Os gânglios da base são possivelmente a única estrutura com uma localização suficientemente estratégica e uma influência suficientemente abrangente no funcionamento do SNC para originar em simultâneo toda a variedade de alterações fisiológicas, anatómicas e neuroquímicas descritas na distonia primária (4). O seu lugar no epicentro da fisiopatologia da distonia focal primária é aliás confirmado pelos resultados quer do tratamento neurocirúrgico, quer da investigação experimental em animais (4,43,58). O clássico modelo fisiopatológico da distonia, originalmente proposto por Berardelli (1998), enfatiza os múltiplos indícios que apontam para a existência de um défice de inibição em vários níveis do SNC – córtex, tronco, medula – e atribui-os à hiperactividade da via estriato-palidal directa, com consequente desinibição excessiva das vias ascendentes tálamo-corticais (2). Embora conceptualmente simples e atractivo, este modelo ignora as alterações funcionais do núcleo sub-talâmico e as alterações evidentes da neurotransmissão dopaminérgica estriatal na distonia primária. Mink (2003), baseando-se no modelo *center-surround* da neurofisiologia dos gânglios da base, defende por seu lado que a hipoactividade da sinapses gabaérgicas estriado-pálido externo levaria a uma excessiva inibição do núcleo subtalâmico pelo pálido, com consequente falência da inibição *surround* e perda de focagem da informação transmitida pelo pálido interno à via tálamo-cortical (58,104). A redução da densidade de receptores D2 no estriado, e do aporte dopaminérgico nigro-estriado a estes receptores, seria favorecedora deste processo (9,20,105). Pelo contrário, a redução da actividade na via directa por meio do bloqueio dos receptores D1 poderia levar a uma melhoria parcial da distonia, o que efectivamente sucede nalguns casos tratados com clozapina (3,58).

Do ponto de vista neuropsiquiátrico, estes dois modelos, centrados no papel dos gânglios da base e suas conexões corticais, são evidentemente de grande interesse, uma vez que estas estruturas constituem o substrato anátomo-fisiológico de aspectos fundamentais do comportamento normal e patológico, com particular destaque para a POC. Como veremos, os modelos fisiopatológicos teóricos, assim como muitos dos achados imagiológicos referentes a esta perturbação psiquiátrica são surpreendentemente sobreponíveis aos da distonia primária. A elevada prevalência de psicopatologia na distonia primária coloca-a, aliás, em pé de igualdade com outras patologias funcionais e degenerativas dos gânglios da base, em cujo quadro clínico as manifestações psiquiátricas ocupam, pela sua exuberância e gravidade, um lugar de destaque como causa de incapacidade. Por outro lado, o papel fulcral atribuído aos gânglios da base na fisiopatologia da distonia primária permite-nos prever – e

esta é exemplarmente uma das vantagens dos modelos teóricos já discutidos – a ocorrência, nesta doença do movimento, de alterações do funcionamento cognitivo do tipo disexecutivo, mais uma vez à semelhança do que se observa noutras doenças do movimento mais “grosseiras” e com compromisso cognitivo mais evidente. A necessidade de conceptualizar as doenças do movimento como síndromes complexos neuro-cognitivo-psiquiátricos, nos quais a perturbação motora é apenas uma das manifestações clínicas, tem sido aliás repetidamente sublinhada nos últimos tempos por vários autores (106,107).

### 1.3.3. Neuropsicologia da distonia focal primária

Alguns autores têm recentemente chamado a atenção para a escassez de estudos sobre alterações do funcionamento cognitivo na distonia primária (106-108). Com efeito, à data do início do nosso trabalho, uma revisão da literatura apenas encontrou quatro estudos caso-controlo que explicitamente pesquisaram o desempenho cognitivo de doentes com distonia primária (ver tabela 3) (109-112). Todos estes trabalhos se basearam em amostras diminutas (entre 10 e 20 doentes) e compararam o desempenho dos doentes com o de controlos saudáveis. Em apenas um deles são descritos défices cognitivos significativos nos doentes com distonia, nomeadamente dificuldades na manipulação de informação espacial auto-psíquica (109). No estudo de Taylor (1991) foram excluídos especificamente os doentes com evidência de défice cognitivo (os autores pretendiam avaliar os efeitos cognitivos adversos do tratamento com anti-colinérgicos), pelo que, apesar de frequentemente citados, os seus resultados não são relevantes para esta questão (112). Quanto a Berg (2001), embora não tenha encontrado diferenças entre o grupo com distonia e o grupo de controlo no desempenho de uma prova de inibição de resposta do tipo *Go/NoGo*, observou que os doentes com distonia apresentavam hipoactividade relativa do hemisfério direito durante as respostas *Go* e hiperactividade do córtex sensitivo-motor esquerdo durante as respostas *NoGo*, com maior amplitude dos potenciais evocados cognitivos nas respostas *Go* (110).

Posteriormente surgiram mais alguns estudos especificamente dedicados ao desempenho cognitivo na distonia primária, embora em número muito diminuto, metodologicamente inconsistentes e com conclusões contraditórias. Em 2003 Scott e colaboradores, ao avaliarem um grupo heterogéneo de 14 doentes com distonia primária grave candidatos a tratamento por estimulação cerebral profunda bilateral, descobriram, de forma casual e imprevista, um conjunto de alterações neuropsicológicas até ali inéditas e compatíveis com disfunção de áreas corticais pré-frontais não motoras (113): défices de flexibilidade cognitiva e de memória de trabalho visuo-espacial, com acentuada lentidão psico-motora. Mais recentemente outros grupos reportaram défices semelhantes em doentes candidatos a tratamento neurocirúrgico, merecendo destaque o achado de Pillon (2006), que na sua amostra observou uma melhoria significativa no desempenho de uma prova de flexibilidade cognitiva (*Wisconsin Card Sorting Test* – WCST) após a intervenção cirúrgica (114,115).

Em 2004 Duane e colaboradores publicaram uma importante série de seis trabalhos relativos ao desempenho cognitivo e à psicopatologia de doentes com distonia focal primária e com tremor essencial. No primeiro destes estudos, compararam o desempenho de doentes com distonia cervical com e sem medicação anti-colinérgica, tendo verificado que ambos os grupos apresentavam défices de atenção sustentada, mas que apenas os doentes medicados apresentavam défices de memória verbal. Observaram ainda que embora a maioria dos doentes apresentasse índices significativos de ansiedade e depressão, estas alterações psicopatológicas não interferiam, aparentemente, com o de-



sempenho neuropsicológico (116). Noutro estudo desta série os mesmos autores investigaram uma amostra de 79 doentes com distonia cervical e tremor essencial, tendo encontrado défices significativos de flexibilidade cognitiva (WCST) em 57% dos doentes e dificuldades nas provas de atenção sustentada e visual em 64% a 93% da amostra. Reportam também uma prevalência de POC de 9% nesta amostra. Por fim, aplicaram ainda um vasto conjunto de escalas psicométricas e instrumentos neuropsicológicos a uma amostra de 165 doentes com distonia cervical sem tremor. Encontraram défices significativos de flexibilidade cognitiva (WCST) em 71% dos doentes, da atenção visual sustentada em 64%, e da memória visuo-espacial em 15% dos doentes. Não foi encontrada, em nenhum destes estudos, qualquer relação entre a intensidade da dor ou da incapacidade funcional e o desempenho cognitivo. Do conjunto destes resultados aqueles autores concluem que existem défices cognitivos significativos na distonia primária, envolvendo sobretudo funções neo-corticais frontais como a flexibilidade cognitiva e a atenção visual sustentada (116). Estas alterações cognitivas parecem ser mais frequentes em indivíduos do sexo masculino e preceder habitualmente as alterações motoras. A confirmar-se, este facto apontaria para a possibilidade de a distonia primária com manifestações cognitivas e comportamentais resultar de uma perturbação do neuro-desenvolvimento envolvendo o aparelho cortico-subcortical (116).

Os achados de Duane (2004) foram recentemente replicados num estudo controlado por Alemán (2009), que mais uma vez encontrou, em doentes com distonia focal primária, défices de memória de trabalho visuo-espacial, perseveração na WCST e lentidão psico-motora, independentemente da comorbilidade psiquiátrica (117). Por fim, pelo menos dois estudos exploraram o desempenho neuropsicológico em distonias familiares do tipo DYT1 (118,119), tendo um deles encontrado, nos doentes com distonia e nos seus familiares portadores assintomáticos do gene DYT1, dificuldades no processamento de informação visuo-espacial auto-psíquica (119).

Em resumo, embora a evidência de disfunção cognitiva na distonia primária pareça, à primeira vista, escassa e contraditória, uma análise mais atenta dos dados disponíveis revela um padrão coerente de alterações da atenção sustentada, da memória de trabalho visuo-espacial e verbal, da flexibilidade cognitiva e do processamento visuo-espacial auto-psíquico. Todas estas funções dependem de regiões corticais pré-frontais e parieto-occipitais, o que não só reforça a validade teórica destes achados como é consistente com muitos dos dados de imagiologia estrutural e funcional na distonia (109,117). No seu conjunto, os estudos com achados positivos avaliaram uma amostra heterogénea de 452 doentes (109,115-121). Os estudos com achados negativos, por seu lado, não reúnem mais do que 80 doentes (110-112,114,122). Em alguns destes últimos os doentes com distonia apresentaram um desempenho cognitivo inferior ao do grupo de controlo, mas devido à diminuta dimensão das amostras e ao enorme número de variáveis (tantas como o número de doentes no estudo de Jahanshahi 2003), obrigando a correcções demasiado conservadoras para comparações múltiplas, os testes de hipóteses aplicados não conseguiram excluir a hipótese nula de ausência de diferenças entre casos e controlos (111,122). Alguns dos estudos citados procuraram controlar a interacção entre a comorbilidade ango-depressiva e o desempenho cognitivo, tendo em geral concluído que é pouco significativa (116,117).

Uma das dificuldades metodológicas do estudo do funcionamento neuro-psicológico em doentes com distonia primária reside na possibilidade de interferência dos movimentos distónicos com a componente motora dos paradigmas neuropsicológicos utilizados, sobretudo em provas que exijam a manipulação de objectos (no caso da câibra do escrivão) ou provas que requeiram a focagem da atenção visual (potencialmente mais dificultadas pelos movimentos distónicos em doentes com

blefaroespasmo ou com distonia cervical) (108). Além da interferência directa dos movimentos involuntários no desempenho das provas (propiciando resultados espúrios sem relação com défices centrais das funções cognitivas), pode ainda suceder que o esforço consciente dos doentes com distonia para controlar ou minimizar os movimentos, assim como a dor frequentemente associada a estes, aja como um elemento distractor durante a execução de tarefas executivas (108). Uma das formas possíveis de contornar este problema seria comparar os doentes com distonia não apenas com controlos saudáveis, mas também com controlos afectados por patologias de etiologia periférica com consequências funcionais de algum modo análogas às da distonia do grupo de estudo (por exemplo espasmo hemi-facial como patologia de controlo para blefaro-espasmo). Esta metodologia já tem sido aplicada no estudo de alterações psico-patológicas associadas à distonia como forma de distinguir psicopatologia reactiva de psicopatologia resultante directamente da neurobiologia da distonia. Permitiria adicionalmente controlar eventuais diferenças decorrentes da psicopatologia, uma vez que esta será tendencialmente menos diferente entre dois grupos com doença crónica do que entre doentes e controlos saudáveis. Surpreendentemente, nenhum dos estudos publicados até à data optou por esta abordagem.

Tabela 3. Estudos neuropsicológicos na distonia focal primária

Autor	Amostra	Instrumentos aplicados	Funções avaliadas	Resultado
<b>Taylor 1991</b>	20 distonia focal primária; 20 saudáveis. Emparelhados idade e QI	Memória de Wechsler; Torre de Toronto, <i>Conditional Associative Learning Test</i> , WCST; Stroop, prova de capacidade visuo-espacial	Memória explícita, planejamento executivo, aprendizagem associativa condicional, flexibilidade cognitiva, inibição de resposta, capacidade visuo-espacial	Com medicação: défices memória verbal e velocidade psico-motora; psem medicação desempenho = controlos
<b>Hinse 1996</b>	15 <i>torticollis</i> 15 controlos	<i>Mehrfachwahl-Wortschatztest</i> ; <i>Hebb's recurring digits</i> ; <i>Aubert experiment</i> ; <i>Benton's line orientation</i> ; <i>Route-walking</i> ; <i>Personal orientation</i> ; <i>Ratcliff's mental re-orientation</i> ; <i>Standardized road-map of direction sense</i>	Memória de trabalho verbal e visual; manipulação de informação visuo-espacial auto-psíquica e alo-psíquica	Distonia = controlos nas provas de memória de trabalho e orientação visuo-espacial alo-psíquica Distonia < controlos orientação visuo-espacial alopsíquica
<b>Fiorio 2008</b>	12 distonia DYT1 12 portadores DYT1 assintomáticos 12 controlos	Provas de manipulação mental de informação visuo-espacial auto- e alo-psíquica		Distonia = controlos = portadores assintomáticos na prova de informação alo-psíquica; distonia = portadores < controlos prova de informação auto-psíquica
<b>Scott 2003</b>	14 distonia (heterogéneo) candidatos a estimulação cerebral profunda	CANTAB; <i>intraextra-dimensional set-shifting</i> ; <i>reaction time</i> ; <i>spatial working memory</i> ; <i>spatial span</i> ; <i>stockings of Cambridge</i> ; <i>rapid visual information</i> ; Outras: matrizes de Raven; <i>Stroop</i> ; <i>Trailmaking</i> ; <i>Symbol Digit Modalities</i>	Flexibilidade cognitiva; tempo de reacção; memória de trabalho visuo-espacial; planejamento executivo; processamento visual rápido; inibição de resposta	Dificuldades nas provas de flexibilidade cognitiva e de memória de trabalho visuo-espacial; lentidão psico-motora
<b>Jahanshahi 2003</b>	10 distonia (heterogéneo) 12 controlos saudáveis	<i>Word Fluency</i> ; WCST; Stroop; <i>Missing Digit</i> ; <i>Self-ordered random number sequences</i> ; <i>Random number generation</i> ; Visual-visual conditional associative learning; <i>Paced visual serial addition</i> ; <i>Dual task performance</i> ; Escala Depressão Beck	Flexibilidade cognitiva; memória de trabalho verbal; fluência verbal; atenção sustentada e dividida; inibição de resposta; aprendizagem associativa condicional	Distonia = controlos após correcção para comparações múltiplas, embora com mais erros perseverativos na WCST
<b>Duane 2004</b>	123 <i>torticollis</i> ; 74 sem medicação; 49 com anticolinérgicos	<i>3-Letter cancellation</i> ; <i>Rey auditory verbal learning</i> ; MMPI	Atenção sustentada; memória verbal; psicopatologia geral	Défices de atenção sustentada em ambos os grupos; défices de memória verbal apenas nos doentes medicados
<b>Duane 2004</b>	79 <i>torticollis</i> com tremor	<i>3-Letter cancellation</i> ; RAVL; FCRO; memória dígitos; WCST; <i>Variables of Attention</i> ; <i>Continuous Performance</i>	Atenção visual sustentada; memória verbal e visual; capacidade visuo-constructiva; atenção visual; flexibilidade cognitiva; memória de trabalho verbal	Défices de flexibilidade cognitiva (57% dos casos) e de atenção visual (64% a 93%)

Tabela 3. Estudos neuropsicológicos na distonia focal primária (cont.)

Autor	Amostra	Instrumentos aplicados	Funções avaliadas	Resultado
<b>Duane 2004</b>	165 <i>torticollis</i>	<i>3-Letter cancellation</i> ; RAVL; FCRO; memória dígitos; WCST; <i>Variables of Attention</i> ; <i>Continuous Performance</i> ; MMPI	Atenção visual sustentada; memória verbal e visual; capacidade visuo-constructiva; atenção visual; flexibilidade cognitiva; memória de trabalho verbal	Défices de flexibilidade cognitiva em 71 % dos casos, de atenção visual (39%) e visual sustentada (64%), e de memória visuo-espacial (15%)
<b>Balas 2006</b>	20 distonia DYT1 8 portadores DYT1 assintomáticos 28 saudáveis, emparelhados (idade, sexo, escolaridade)	Matrizes de Raven; RAVL; FCRO; fluência verbal fonémica/ semântica; <i>trail-making</i> ; Stroop; flexibilidade intra-dimensional e extra-dimensional da CANTAB; <i>Stockings of Cambridge</i> ; memória de trabalho visuo-espacial e de dígitos (CANTAB); <i>spatial span</i> e <i>symbol search</i> (CANTAB); <i>line orientation judgement</i>	Abstracção não verbal; memória verbal; memória visuo-espacial; fluência verbal; atenção; inibição de resposta; flexibilidade cognitiva; planejamento; memória de trabalho visual e verbal; abstracção verbal; velocidade de processamento visual; orientação espacial	Défices de memória verbal pós-interferência; défices de flexibilidade cognitiva, ausentes depois de controlado o factor ansiedade
<b>Alemán 2009</b>	20 blefaroespasmos 17 controlos saudáveis	<i>Five-digits Test</i> ; matrizes de Raven; listas de palavras (Weschler); Memória de Trabalho Visuo-Espacial de Weschler; WCST; <i>Oral Trail Making</i> ; Sequências de Luria e <i>Purdue Pegboard</i>	Inibição de resposta; inteligência abstracta; memória verbal; memória de trabalho visuo-espacial; flexibilidade cognitiva; planejamento motor complexo	Défices de memória de trabalho visuo-espacial, flexibilidade cognitiva, raciocínio visual abstracto, atenção e aprendizagem verbal, planejamento motor.
<b>Allam 2007</b>	9 blefaroespasmos, antes e depois de toxina botulínica 9 controlos saudáveis	RAVL; Toulouse-Pieron; memória de dígitos e <i>Digit Symbol Test</i> (Weschler); Stroop	Memória verbal; atenção visual sustentada; memória de trabalho verbal; velocidade de processamento visual; inibição de resposta	Défices de atenção sustentada, ausentes após tratamento com toxina botulínica
<b>Berg 2001</b>	19 cãibra escrivão 14 controlos saudáveis	Go/NoGo, com análise dos potenciais evocados cognitivos por tomografia electromagnética de baixa resolução	Atenção sustentada e inibição de resposta	Desempenho igual nos dois grupos; padrão de activação cortical atípico na distonia
<b>Pillon 2006</b>	22 distonia generalizada, antes e depois de estimulação cerebral profunda	Matrizes Progr. de Raven; Semelhanças e Aritmética (Weschler); Teste de Grober-Buschke; WCST; fluência verbal fonémica e semântica; <i>Trail Making Test</i>	Racocínio visual abstracto e inteligência verbal; memória verbal; atenção e flexibilidade cognitiva	Melhoria nas provas de flexibilidade cognitiva, raciocínio abstracto e memória verbal
<b>Kleiner-Fisman 2007</b>	4 <i>torticollis</i> , antes e depois de estimulação cerebral profunda	<i>Weschler Adult Intelligence Scale</i> ; <i>Digit Span</i> , <i>Letter-Number Sequencing</i> ; <i>Arithmetic</i> ; <i>Symbol Search</i> ; <i>Digit Symbol</i> ; WCST; Stroop; <i>Trail-Making</i> ; fluência verbal fonémica e semântica; <i>Boston Naming</i> e <i>Diagnostic Aphasia</i> ; <i>Hopkins Verbal Learning revised</i> ; <i>Brief Visual Memory revised</i>	Atenção e memória de trabalho verbal; flexibilidade cognitiva e inibição de resposta, fluência verbal, memória verbal e visuo-espacial	Défices de memória verbal e visual, défices de flexibilidade cognitiva e inibição de resposta; agravamento dos défices um ano após a intervenção
MMPI: <i>Minnesota Multiphasic Personality Inventory</i> ; WCST: <i>Wisconsin Card Sorting Test</i> ; FCRO: <i>Figura Complexa Rey-Osterrieth</i> ; RAVL: <i>Rey Auditory Verbal Learning</i>				

### 1.3.4. Psicopatologia na distonia focal primária

Como já anteriormente comentámos, a elevada prevalência de co-morbilidade psiquiátrica na distonia primária contribuiu para que, durante grande parte do século XX, esta doença do movimento fosse encarada como uma perturbação de origem psicossomática ou conversiva (123-134). O agravamento dos sintomas motores pela ansiedade – característica clínica que a distonia partilha com outras doenças do movimento, como a doença de Parkinson ou o tremor essencial – assim como o início da doença após um evento adverso de vida em até 50% dos casos nalgumas séries (124,129,135,136), contribuíram grandemente para perpetuar este equívoco, a ponto de, nos finais dos anos setenta, se continuarem a publicar, em prestigiados periódicos científicos, trabalhos integralmente dedicados à natureza psicossomática da distonia primária e ao seu tratamento psicoterapêutico (17,18,137). Ao longo de toda a segunda metade do século XX, são frequentes os relatos de curas de doentes com distonia primária por meio das mais variadas intervenções psicoterapêuticas, com destaque para a psicanálise e a psicoterapia cognitivo-comportamental (138). Na sua maioria, trata-se de casos clínicos isolados; os critérios de melhoria das queixas motoras são no mínimo pouco objectivos e o acompanhamento ulterior ausente ou demasiado curto para que se possam excluir com segurança os efeitos das frequentes variações de intensidade das queixas neurológicas (138). Sublinhe-se que alguns destes relatos se referiam certamente a casos que hoje classificaríamos como efectivamente psicogénicos. Durante este período, foram atribuídos aos movimentos involuntários da distonia os mais variados (e estigmatizantes) significados psicológicos: manifestação simbólica do desejo de fugir (ou de voltar a cabeça) à realidade ou aos problemas, ou pelo contrário, desejo narcísico de ser visto; expressão de agressividade contida e não expressa; deslocação da erecção do pénis; equivalente masturbatório em indivíduos com personalidade narcísica (138). A consagração da distonia primária como uma doença neurológica do movimento, idiopática mas de etiologia primariamente neurobiológica, trouxe consigo uma mudança de paradigma no que respeita ao significado atribuído à psicopatologia que acompanha a maior parte dos casos. Os sintomas psiquiátricos passaram a ser encarados como secundários à incapacidade resultante da doença do movimento, à dor crónica, proeminente em muitos casos, à modificação da imagem corporal e ao medo do ridículo e da exposição social, em suma, a uma reacção patológica de ajustamento a uma doença crónica, sem etiologia conhecida, incurável e desfigurante (129,134,135,139,140). É interessante verificar como os estudos deste período, e mesmo posteriores, se empenham em demonstrar que a psicopatologia está ausente na maior parte dos casos de distonia primária, ou que existe mas é claramente reactiva às vicissitudes da doença (123,129,135,139,141,142). Num e noutro caso transparece de modo muito evidente a preocupação de deixar bem claro que a distonia primária não é uma doença psicogénica, e de vincar com firmeza a obsolescência do primevo “modelo psicológico” da sua etiologia, assim como o estigma que inevitavelmente o acompanhava. Apesar desta mudança de paradigma, é surpreendente verificar como persiste até hoje, sustentada sobretudo pela escola germânica de medicina psicossomática, a visão de que a distonia focal primária, independentemente de estarem ou não presentes alterações neurofisiológicas evidentes, é uma perturbação essencialmente psicogénica e susceptível de tratamento psicoterapêutico (124,126).

#### 1.3.4.1. Prevalência de morbilidade psiquiátrica na distonia primária

Em relação à população geral, o risco relativo de doença psiquiátrica na distonia focal primária é de cerca 4.5 (125,126,143,144). 60% a 90% dos doentes desenvolvem pelo menos uma perturbação do eixo I ao longo da vida; com claro predomínio das perturbações de ansiedade (33% a

84%) e das perturbações depressivas (34% a 74%) (124-126,130,132,133,143-145). É também elevada a prevalência de perturbações relacionadas com o consumo de álcool ou de outras substâncias (7.5% a 16%), o que, no caso do álcool, poderá reflectir o facto de aliviar a intensidade dos movimentos distónicos em muitos doentes (124,125,130,132,143). Entre as perturbações de ansiedade destacam-se sobretudo a perturbação de pânico com ou sem agorafobia (7% a 23%), a agorafobia simples (4% a 8%), a ansiedade generalizada (25%) e a fobia social (18% a 41%) (124-126,130,132,133,143,145,146)<sup>3</sup>. A maior parte dos autores tende a atribuir a psicopatologia depressiva e agorafóbica aos efeitos da doença do movimento na imagem corporal, ao estigma social associado aos movimentos involuntários e ainda ao risco aumentado de acidentes de viação (na distonia cervical e no blefaroespasma), (125,127,139,145,147). Num estudo recente baseado numa amostra de 329 doentes com distonia primária, englobando distonias focais, segmentares, hemicorporais e generalizadas, Lewis (2008) confirmou esta noção, tendo demonstrado de modo robusto que a sintomatologia depressiva é significativamente influenciada por um conjunto de cognições depressivas relacionadas com a imagem corporal e com o facto de a maioria dos doentes considerar a sua doença como inestética (148). Os mesmos autores demonstraram ainda que quanto maior e quanto mais visível o segmento corporal afectado, maior o risco de depressão. Por fim, embora os sintomas depressivos não estejam aparentemente envolvidos na etiologia da distonia primária nem na modulação da intensidade dos movimentos involuntários, contribuem ainda assim, de modo importante, para a perda de qualidade de vida, tal como recentemente demonstrado por Soeder (2009) (149).

No que respeita à psicopatologia do eixo II, os primeiros estudos são contemporâneos do modelo psicogénico da distonia primária, e descrevem uma preponderância de traços de neuroticismo, infantilidade, histeria, impulsividade, narcisismo e agressividade, além de fantasias de pudor e culpa em testes projectivos (126,127,140,150). Posteriormente estes achados seriam contestados por trabalhos que compararam as características de personalidade em doentes com distonia e em indivíduos com outras doenças crónicas, e que concluíram não existir uma maior prevalência de patologia do eixo II em doentes com distonia, nem um perfil de personalidade típico desta doença (126,129,137,151). Mais recentemente alguns estudos têm reportado uma elevada prevalência de perturbação de personalidade anancástica (22.1%), além de um predomínio de traços de personalidade do tipo conservador/convencional, cooperante/compassivo, e perfeccionista/obsessivo (127,143).

#### 1.3.4.2. Estudos controlados de prevalência de psicopatologia na distonia primária

Alguns estudos optaram por comparar a morbilidade psiquiátrica na distonia com a morbilidade psiquiátrica numa população de controlo com doença crónica não neurológica ou doença neurológica periférica (116,124,126,129,144,146,147,152). Os resultados principais destes estudos encontram-se resumidos na tabela 4.

3 Esta elevada prevalência de fobia social é reportada por apenas três estudos, em dois deles com base numa modificação dos critérios da DSM-IV com exclusão do critério H: “se um estado físico geral ou outra perturbação mental estiverem presentes, o medo (...) não está relacionado com eles, por exemplo o medo (...) não é de tremer na doença de Parkinson (...)” (125,143).



Tabela 4. Estudos de prevalência de psicopatologia na distonia focal primária

Autores	n	Distonia	Controlos	Resultados
Jahanshahi & Marsden 1988	49	Torticollis	45 Espondilartropatia cervical	Prevalência de morbilidade psiquiátrica semelhante nos 2 grupos
Broocks 1998	13	Blefaroespasm	13 Espasmo hemifacial	Prevalência de morbilidade psiquiátrica semelhante nos 2 grupos
Gundel 2003	48	Torticollis	48 Alopecia areata	Prevalência de morbilidade psiquiátrica geral, fobia social e perturbações de ansiedade superior nos doentes com distonia; não pesquisaram POC
Duane 2004	180	Torticollis	135 Espondilartropatia cervical	Prevalência de depressão ligeiramente superior nos doentes com distonia
Lauterbach 2004	28	Torticollis	Doença de Parkinson	Depressão major, fobia social, ansiedade generalizada e doença bipolar mais frequentes nos doentes com distonia
Gundel 2007	48	Disfonia espasmódica	27 Paralisia das cordas vocais	Prevalência vital de doença mental semelhante nos 2 grupos, prevalência pontual superior nos doentes com distonia
Ozel-Kizil 2008	20	Torticollis	20 Espasmo hemifacial; 20 tremor essencial; 60 controlos saudáveis	Prevalência de depressão e fobia social semelhante nos três grupos e superior à prevalência nos controlos saudáveis
Fabbrini 2010	28	Blefaro-espasmo	26 Espasmo hemifacial	Prevalência de doença mental e depressão superior nos doentes com distonia

Como se pode ver, a maioria dos estudos concluiu que, na distonia focal primária, a morbilidade psiquiátrica não é mais frequente do que noutras doenças crónicas incapacitantes, ou é-o apenas ligeiramente no caso da depressão major. Dois estudos reportaram uma prevalência superior de fobia social na distonia focal primária comparativamente com outras doenças crónicas (126,146). No estudo de Gundel (2003), a maior prevalência de fobia social foi obtida graças à modificação dos critérios da DSM-IV, à semelhança do que o mesmo grupo fizera no seu já citado estudo de 2001 (126). Este interesse particular pela fobia social nasce da observação, em doentes com distonia primária ou com outras perturbações hipercinéticas do movimento, de queixas de ansiedade social e evitação social fóbica que, para alguns autores, estarão muito para além do que seria atribuível a uma mera fuga ao embaraço causado pela indiscrição dos movimentos involuntários (126,147).

No referido estudo de Gundel (2003), os autores argumentam que o facto de os doentes com distonia focal primária apresentarem uma prevalência de fobia social muito superior à observada em doentes com alopecia areata demonstra que, nos primeiros, a fobia social não reflecte apenas uma reacção de ajustamento ao desfiguramento, mas será antes fruto de uma vulnerabilidade psicológica constitucional envolvida na etiologia da própria doença do movimento, como características de personalidade e mecanismos de *coping* depressivos (126). Está, pois, em causa um regresso ao modelo psicogénico da distonia primária, adicionalmente sustentado, segundo estes autores, pelo facto de no seu estudo a fobia social preceder cronologicamente a distonia primária (126). A escolha de doentes com alopecia areata como controlos para doentes com torticollis parece-nos aqui uma opção muito discutível, se não mesmo falaciosa, já que dificilmente a alopecia poderá considerar-se comparável, em termos de gravidade e de incapacidade funcional, a uma dolorosa doença do movimento envolvendo os músculos cervicais. Mais acresce que os movimentos distónicos tendem a tornar-se mais frequentes e intensos em situações de ansiedade e de escrutínio social, desencadeando um ciclo vicioso de exacerbação recíproca entre os sintomas motores e psíquicos que está, evidentemente, ausente na alopecia areata (147).

Com o objectivo expresso de esclarecer mais cabalmente a relação entre fobia social e distonia focal primária, Ozel-Kizil (2008) comparou a prevalência e intensidade de fobia social em doentes com distonia cervical, num grupo de controlo com espasmo hemifacial, e num terceiro grupo de doentes com tremor essencial. Não encontrou qualquer diferença entre os três grupos, concluindo assim que a ansiedade generalizada e a fobia social na distonia focal primária são essencialmente reactivas aos seus efeitos na imagem corporal e na auto-estima dos doentes (147). Quanto à relação cronológica entre o início das queixas de fobia social e o início da distonia focal, Lencer (2009) verificou que a fobia social era justamente a única perturbação do eixo I que praticamente nunca precedia o início da doença do movimento, à semelhança do que Gundel e colaboradores tinham eles próprios verificado no seu estudo de 2001 (125,143). Esta questão da relação cronológica entre o início da perturbação do movimento e o início das queixas psiquiátricas é muito valorizada por alguns autores que a têm como relevante na discussão do eventual papel da psicogenia na etiologia da distonia primária (130,144,146). Os resultados parecem em geral pouco conclusivos: as queixas psiquiátricas tanto podem surgir após o início da distonia primária, como podem precedê-la em anos, frequentemente uma ou duas décadas (130,132,133,143-146). Parece ainda assim haver uma tendência para as perturbações de ansiedade surgirem antes da distonia primária e para as perturbações depressivas surgirem após esta (133,146) o que, para alguns autores, confirma o papel da psicogenia na génese da distonia primária. Este padrão pode, no entanto, reflectir simplesmente o facto de as perturbações de ansiedade surgirem habitualmente no início da idade adulta, enquanto a prevalência das perturbações depressivas aumenta com a idade. Acresce que, na totalidade dos estudos, a relação cronológica entre sintomas motores e psiquiátricos é relatada pelo próprio doente, sendo naturalmente pouco fiável a sua capacidade de evocar com rigor a sequência cronológica de sintomas complexos, com anos ou décadas de evolução e instalação insidiosa. Há ainda que considerar o inevitável *effort after meaning* por parte dos doentes, sugestionados pela percepção de que o médico admite a hipótese de uma relação temporal entre os dois síndromes clínicos (108,153,154).



## 2. Perturbação Obsessivo-Compulsiva aspectos clínicos e contribuições das neurociências

### 2.1. CLASSIFICAÇÃO, PSICOPATOLOGIA, EPIDEMIOLOGIA

#### 2.1.1. Epidemiologia

A Perturbação Obsessivo-Compulsiva (POC) é uma entidade nosológica conhecida e descrita pela medicina ocidental pelo menos desde a Idade Média, com uma prevalência pontual de 1% a 3% e início, habitualmente, na segunda década de vida (155-157). Embora a prevalência seja semelhante em ambos os sexos, o início parece ser mais precoce nos homens (158). Por outro lado, alguns autores referem uma prevalência ligeiramente superior nas mulheres, na razão de 1.5 para 1 (156,159). A prevalência da POC subclínica poderá ascender a 3,5%, sendo muito frequentes na população geral os sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) isolados (156,159): preocupação exagerada com a higiene (72%), com a arrumação e simetria (49%), pensamentos ou imagens intrusivas e perturbadoras (6% a 8%), compulsões de repetição e rituais (27 a 34%), acumulação de objectos inúteis (29%) (158). Relativamente à evolução natural da doença não tratada, cerca de 50% dos casos evoluem de forma crónica e persistente, 36% apresentam uma evolução crónica com remissões parciais, e 14% cursam de um modo fásico, com períodos de estado alternando com períodos de remissão (31,160,161). A POC consitui uma fonte de importante incapacidade psico-social para os indivíduos afectados, com aumento do risco de desemprego e de descida de nível sócio-económico (157). Está além disso associada a importante co-morbilidade psiquiátrica, sobretudo perturbações depressivas (cerca de 37% dos casos), perturbação de ansiedade generalizada (31%), agorafobia e perturbação de pânico (22%) e fobia social (17%) (157-159). Está também aumentado o risco de auto-agressão deliberada, assim como a prevalência de dependência do álcool e outras perturbações relacionadas com o uso de substâncias psico-activas (157, 158). Pela sua gravidade e cronicidade, pelo grau de incapacidade que lhe está associado e ainda pela sua importante co-morbilidade, tem sido defendido por muitos autores que, embora classificada como perturbação de ansiedade, é um erro colocar a POC na categoria das chamadas perturbações mentais comuns (157,162-164). Ao longo da última década, tem também ganho adeptos a noção de que a POC deveria, em termos de classificação nosológica, deixar o grupo das perturbações de ansiedade e integrar um conjunto de patologias caracterizadas, colectivamente, pela perda de controlo inibitório do comportamento e do pensamento (163). Este conjunto de patologias, onde se incluem por exemplo a tricotilomania, a perturbação dismórfica corporal ou o jogo patológico, situar-se-iam ao longo de um espectro – espectro obsessivo-compulsivo – que se estenderia da POC às perturbações de controlo de impulsos. Esta proposta, que tem tido um profundo impacto na discussão e formulação da DSM-V, filia-se no conceito, proposto pela primeira vez por Hollander (2008), de uma dimensão dicotómica do comportamento humano em que, numa extremidade, se situam os comportamentos de evitação do perigo (compulsivos) e, na outra, os comportamentos de procura de recompensa (impulsivos) (163,165,166). Nos últimos anos, a evidência crescente de que a impulsividade e a compulsividade têm substratos neurobiológicos distintos (embora envolvendo em ambos os casos as vias cortico-basais pré-frontais), levou a uma reformulação deste conceito: impulsividade e compulsividade não são extremos de uma dimensão mas factores ortogonais, combinados em graus variáveis em cada uma das perturbações do espectro obsessivo-compulsivo (166).

#### 2.1.2. Psicopatologia

A psicopatologia da POC condensa-se fundamentalmente em alterações do pensamento e da afectividade (167). Fenomenologicamente, a obsessão constitui o epicentro da POC. Derivado do vocábulo latino *obsidere* (estar possuído, ocupado ou preocupado por algo), o termo obsessão refere-se à ocorrência de elementos formais do pensamento (ideias, impulsos, representações, temores, dúvidas, ruminações) recorrentes e persistentes, com carácter imperioso e irresistível, vividos pelo indivíduo como inapropriados e intrusivos, e providos de uma tonalidade afectiva negativa (168). Os pensamentos, imagens ou impulsos obsessivos, que o doente reconhece como um produto da sua própria mente, não são em si mesmos fonte de prazer para o indivíduo, que faz esforços infrutíferos para lhes resistir (19,156). Estes esforços constituem-se em fonte de intensa ansiedade, classicamente considerada como epifenómeno e não como a alteração psicopatológica nuclear da doença (156). D. Denys (2011), numa revisão recente, sublinha o facto de a obsessão implicar forçosamente uma alteração da intencionalidade do pensamento, na medida em que ocorre contra a vontade do sujeito e apesar dos seus esforços para a suprimir do seu campo de consciência (168). Este autor propõe, consequentemente, uma distinção entre obsessividade passiva, própria das ideias obsessivas, e uma obsessividade activa característica das compulsões (que são actos essencialmente voluntários) (168). A psicopatologia da POC depende pois, necessariamente, da existência de um livre-arbítrio consciente e de uma auto-reflexividade capaz não só de representar conscientemente esse livre arbítrio, mas também a sua coacção, assim como a irracionalidade intrínseca aos conteúdos obsessivos e à finalidade imaginada dos actos compulsivos. Muito mais do que uma simples minudência fenomenológica, estes aspectos da psicopatologia da POC são, na nossa opinião, absolutamente incontornáveis em qualquer discussão séria da etiopatogenia neurobiológica desta perturbação, na medida em que estabelecem o exacto limite de modelos animais experimentais e etológicos (169). Na maior parte dos casos os pensamentos obsessivos acompanham-se de comportamentos repetitivos – compulsões, do latim *compellere*: ser obrigado a algo. Frequentemente com contornos ritualizados, podem consistir em actos motores (p. ex., rituais de lavagem) ou puramente mentais (p. ex., contar ou rezar) (31,167,170). Também as compulsões não são, em si mesmas, fonte de prazer, não são atribuídas à intervenção de uma agência externa, e são executadas com a finalidade de reduzir a ansiedade associada aos pensamentos obsessivos, embora a sua intensidade e natureza sejam claramente excessivas ou irrealistas em relação ao que pretendem evitar (156). Sublinhe-se que, ao contrário das obsessões, as compulsões são, pelo menos numa fase inicial, acções voluntárias (168). É através de repetição que a compulsão acaba por se tornar não apenas um meio, mas em si mesma um objectivo: se inicialmente a lavagem das mãos alivia o doente das suas obsessões de contaminação, com o decorrer da doença a própria lavagem repetitiva torna-se uma necessidade, cuja impossibilidade gera intensa ansiedade (166,168). Alguns autores sublinham uma certa semelhança fenomenológica entre as compulsões da POC e determinados comportamentos aditivos. Com efeito, também as compulsões parecem estar sujeitas a fenómenos de tolerância, com consequente aumento da “dose” necessária à obtenção do efeito desejado: se no início duas ou três lavagens são suficientes, com o decorrer do tempo poderão tornar-se necessárias várias dezenas de lavagens de complexidade crescentemente ritualizada para obter um alívio mínimo da ansiedade obsessiva (166,168). No que respeita ao seu conteúdo, o tema mais comum das obsessões é a higiene/ contaminação (cerca de 45% dos casos), seguida pela dúvida patológica (42%), obsessões somáticas (36%), obsessões de simetria (31%), e por fim obsessões de conteúdo agressivo (28%) e sexual (26%). Quanto às compulsões, as mais frequentes são as de verificação (63%), seguidas pelas

de lavagem (50%), contagem (36%), perguntas ou confissões compulsivas, simetria e precisão, e acumulação (*hoarding*) (19,49).

O domínio da higiene e da doença, da morte, da sexualidade, da violência e da segurança é, como adiante veremos, encarado por muitos autores como o despertar, de um sono filogeneticamente milenar, de inquietações ancestralíssimas, arcaicamente operadas pelo chamado cérebro réptil e com elevado valor adaptativo e auto-protector (47,49,171,172). Esta densidade, no cerne da fenomenologia da POC, de temas que transcendem o controlo humano, encena por outro lado o reemergir de uma cosmogonia também ela ancestral na História do pensamento ocidental, uma cosmogonia pré-helénica ou, parafraseando Hamilton (1948), oriental: à semelhança do homem persa ou egípcio, também o indivíduo obsessivo se vê à mercê de um universo hostil, imprevisível e incontrolável, que magicamente procura domesticar por meio de uma ritualização do quotidiano que, necessariamente, nega a cosmogonia racional de tradição helénica (173). Este regresso involuntário a uma espiritualidade “oriental”, introspectiva e fantasmática (com o seu prolongamento pós-helénico na moral e na ritualidade romano-judaico-cristã, tão presentes na psicopatologia obsessiva das culturas ocidentais), contrastante com a racionalidade extrospectiva e empírica do homem “ocidental”, é exemplarmente ilustrado pelo típico doente que, preocupado com uma possível contaminação por germes e consumindo-se em intermináveis abluções esconjuratórias de miasmas hipotéticos, todavia vive numa casa imunda e permanece obstinadamente indiferente a toda e qualquer demonstração factual, por mais sofisticada e perfeita que seja, da inexistência de qualquer micro-organismo perigoso. Este pormenor não escapou aliás à proverbial perspicácia psicológica de William Shakespeare, cuja *Lady MacBeth* lava obsessivamente as mãos quando, precisamente durante o sono, constata introspectivamente a conspiração da sua alma homicida.

### 2.1.3. Variantes fenotípicas da perturbação obsessivo-compulsiva

A ideia de que a POC poderá ser uma categoria heterogênea reunindo várias variantes fenomenologicamente distintas, possivelmente com diferentes características clínico-epidemiológicas e neurológicas, parece recuar pelo menos aos trabalhos de Falret, que pela primeira vez sugeriu uma distinção entre a *folie du doute* e o *délire du toucher* (174). Modernamente, a análise factorial dos SOC observados em grandes amostras de doentes com POC tem repetidamente identificado quatro a cinco *clusters* de sintomas: 1. obsessões de simetria e exactidão com compulsões de contagem, de arrumação ou alinhamento; 2. obsessões relacionadas com higiene ou contaminação, com compulsões de lavagem; 3. compulsões de recollecção (*hoarding*); 4. obsessões agressivas e compulsões esconjuratórias e de verificação; 5. obsessões sexuais e religiosas (incluídas por alguns autores na categoria anterior) (19,174-176). Mataix-Cols e colaboradores demonstraram prospectivamente que, embora a preocupação obsessiva específica de um doente possa variar em termos de conteúdo concreto ao longo do tempo (por exemplo preocupação obsessiva com secreções corporais evolui para preocupação obsessiva com doenças contagiosas), permanece habitualmente dentro da mesma dimensão fenomenológica (contaminação e lavagem) (177). A estabilidade diacrónica do conteúdo dos SOC é, evidentemente, de grande importância à luz da hipótese de que a cada uma das quatro ou cinco dimensões sintomáticas postuladas corresponda um substrato neurológico específico, com alterações neuro-estruturais e neuro-funcionais particulares, e com diferente resposta ao tratamento (174,178-180). Existe assim evidência de que, por exemplo, os doentes com compulsões de verificação ou de *hoarding* poderão responder de forma menos favorável à psicoterapia cognitivo-comportamental e ao tratamento com inibidores específicos de recaptção de serotonina (SSRIs),

melhorando com a adição de um antipsicótico ao tratamento (174,178,179). Por fim, está também descrita, em pares de gémeos com POC, concordância na dimensão sintomática predominante, tendo-se mesmo logrado relacionar determinadas dimensões sintomáticas com determinados genes candidatos: o domínio de sintomas de repetição/contagem poderá estar associado a um polimorfismo funcional na região promotora do *locus* do transportador da serotonina (17q11) (181), e o factor *hoarding* a *loci* nas regiões 4q34, 5q35.2 e 17q25 (182).

## 2.2. NEUROBIOLOGIA DA POC

A concepção da POC como um síndrome neuropsiquiátrico remonta pelo menos à primeira metade do século XX e à observação de que não só era uma complicação frequente da encefalite epidémica, como estavam presentes, em casos de POC primária, sinais neurológicos discretos muito semelhantes aos observados em indivíduos que tinham sofrido daquela forma de encefalite (ver, a este propósito, o histórico artigo de Schilder (1938) *The Organic Background of Obsessions and Compulsions*) (183). Ao longo das décadas subsequentes a constatação de que a POC surge frequentemente associada quer a lesões dos gânglios da base, quer a doenças do movimento hipoteticamente relacionadas com os gânglios da base, reforçou a imagem da POC como “a mais neurológica das doenças psiquiátricas”, (19,31,32,155,184,185).

### 2.2.1. Estudos de lesão na POC

É muito abundante a evidência a favor de uma associação entre psicopatologia obsessivo-compulsiva de início abrupto e bem localizável no tempo, e lesões focais adquiridas dos gânglios da base ou de qualquer ponto do circuito cortico-estriato-tálamo-cortical (184-191). As lesões corticais associadas a psicopatologia obsessivo-compulsiva têm uma localização muito variável: temporal anterior e mesial, pré-frontal dorso-lateral, orbital lateral e do cíngulo anterior. Nos gânglios da base, as lesões envolvem sobretudo o putamen ou o caudado. A POC parece ser mais frequente nos doentes com lesões esquerdas ou predominantemente esquerdas, e a comorbilidade com tiques motores/vocais é tanto mais frequente quanto mais precoce for a lesão (187,190).

### 2.2.2. POC e doenças do movimento

A frequente ocorrência de SOC em doentes com parkinsonismo pós-encefalicó foi descrita pela primeira vez, em 1931, por Constantin von Economo, que foi também o primeiro a relacionar o aparecimento de SOC com lesões dos gânglios da base (183,192). Posteriormente, vários estudos confirmaram a frequente ocorrência de SOC em indivíduos com doença de Parkinson idiopática, nomeadamente nas formas de maior duração e gravidade e de domínio hemicorporal esquerdo (190,190,191,193,194). Outras doenças do movimento como a Coreia de Sydenham, a Coreia de Huntington e o síndrome de Gilles de La Tourette têm sido associadas ao aparecimento de SOC clinicamente significativos (190,195-201). No caso da Coreia de Sydenham, a incidência de POC parece ser superior à observada na febre reumática sem coreia (195,196). Quando transitórios, os SOC surgem habitualmente um pouco antes dos movimentos involuntários, atingem a sua máxima intensidade juntamente com estes e desaparecem antes da resolução da coreia (190,197). Mais recentemente, Swedo e colaboradores descreveram, em crianças infectadas por *streptococcus* -hemolíticos do grupo A, mas sem febre reumática ou coreia, a ocorrência de POC aguda recorrente, geralmente coincidente com reinfecções por aquele agente (198). Nestes indivíduos, geneticamente vulneráveis,

a infecção estreptocócica original induziria uma resposta imune “cruzada”, com produção de anti-corpos anti-neuronais com particular afinidade pelo estriado (196,198-200).

No síndrome de Gilles de La Tourette, até 80% dos indivíduos apresentam SOC significativos (202). Em pares de gêmeos com síndrome de Tourette, a concordância para os SOC é de cerca de 50% nos pares monozigóticos, contra apenas 15% nos pares dizigóticos, o que, associado à prevalência muito aumentada de POC entre os familiares em 1º grau de indivíduos com Síndrome de Gilles de La Tourette, sugere a existência de um determinismo genético comum a ambas as doenças (28,31,179,185,190,202-204). É também frequente a presença de tiques isolados em doentes com POC, com prevalência superior à observada na população geral. A POC associada a tiques ou a síndrome de Tourette surge em idades mais jovens, responde melhor aos neurolépticos do que aos inibidores da recaptação de serotonina, e caracteriza-se por um predomínio de obsessões de conteúdo sexual/agressivo e compulsões de repetição, de tocar/esfregar e de simetria (31,158,185,190).

### 2.2.3. Estudos de neuro-imagem estrutural na POC

Apesar de frequentemente inconsistentes, os primeiros estudos imagiológicos estruturais na POC, utilizando técnicas de Tomografia Axial Computadorizada (TAC) e RMN, foram unânimes ao apontar o caudado, o núcleo lenticular e o cíngulo anterior como a sede das principais alterações estruturais do cérebro na POC (28,31,184,185,190,205-209). Mais recentemente, a evolução da capacidade de definição dos próprios aparelhos de RMN e a adopção de abordagens de *Region of Interest* e de *Voxel Based Morphometry* (que identifica diferenças caso-controlo sem necessidade de restringir a pesquisa a regiões cerebrais previamente seleccionadas) têm vindo a produzir dados mais consistentes e mais facilmente correlacionáveis com aspectos clínicos e neuropsicológicos (210). O achado mais reproduzido é a redução do volume de matéria cinzenta no córtex orbito-frontal lateral em doentes com POC, além de alterações morfológicas variáveis do caudado, amígdala temporal, hipocampo, tálamo, córtex cingulado anterior, córtex frontal inferior e pré-frontal dorsolateral, e córtex pré-frontal medial (30,210-213). Algumas destas alterações parecem desaparecer após tratamento com um SSRI (211). Está ainda descrita uma relação entre sintomas específicos e algumas destas variações morfológicas, nomeadamente: entre SOC de agressividade/verificação e um menor volume da substância cinzenta da amígdala e dos pólos temporais anteriores; entre SOC de simetria e ordenamento e o volume de substância cinzenta no córtex orbito-frontal lateral, cingulado dorso-anterior, motor e parietal; e ainda entre SOC de contaminação/lavagem e o volume do caudado dorsal e da substância cinzenta na área 6 de Brodmann (córtex pre-motor e área motora suplementar) (212,214).

Outros estudos, combinando *voxel-based morphometry* com técnicas sofisticadas de análise multivariada aplicadas a amostras de grandes dimensões, lograram identificar um conjunto de alterações morfológicas com razoável capacidade de discriminar correctamente os casos de POC numa segunda amostra. As alterações descritas dizem respeito sobretudo à face medial do lobo pré-frontal, córtex orbito-frontal medial, córtex cingulado posterior, ínsula posterior bilateral e amígdalas cerebelosas (redução do volume de substância cinzenta), e ainda ao estriado ventral bilateral, tálamo posterior, cerebelo anterior e putamen (aumento do volume de substância cinzenta) (210,215,216). Ainda outro estudo, baseado na combinação deste método com o desempenho numa prova neuropsicológica de inibição de resposta, identificou dois sistemas neuro-anatómicos com aparente relevância para a POC (210): um sistema parieto-cingulo-estriado em que o volume de substância

cinzenta se correlaciona positivamente com o tempo de latência de resposta, e englobando bilateralmente o putamen e caudado, amígdala, áreas corticais parietais (Brodmann 39 e 40) e cinguladas médias e posteriores (AB 23, 24 e 31); e um outro sistema, predominantemente frontal, em que maiores tempos de latência se correlacionam com volumes de substância cinzenta diminuídos, bilateralmente, no córtex orbitofrontal medial (AB 11 e 47), na circunvolução frontal inferior (AB 44 e 45), córtex pré-motor e frontal superior (AB 6,8 e 9), córtex cingulado anterior (AB 32) e córtex temporal (AB 21, 22, 37 e 42). Verificou-se que quer os indivíduos com POC, quer os seus familiares, tinham simultaneamente mais substância cinzenta no sistema parieto-cingulo-estriado e menos no sistema frontal, concluindo os autores que estas alterações poderão constituir um endofenótipo neuro-anatómico da POC (210).

Por fim, uma metanálise recente de estudos imagiológicos estruturais em doentes com POC concluiu que as regiões cerebrais mais consistentemente alteradas são o córtex cingulado anterior e o córtex orbito-frontal, com volumes reduzidos, e o tálamo, com volume aumentado (217). Um número reduzido de estudos explorou a existência de alterações da substância branca na POC, tendo encontrado um menor volume de substância branca total, de substância branca pré-frontal bilateral, da cápsula interna e da substância branca retro-calosa, e um menor volume do próprio corpo caloso (211,212,218). Mais recentemente estudos de RMN com medição da anisotropia fraccional e da direcção principal de difusão vieram revelar alterações nos grandes feixes associativos do SNC: feixe anterior do cíngulo, substância branca sub-parietal e pré-frontal medial, e feixe fronto-occipital inferior (219-221). As alterações nesta última estrutura, que une o córtex occipital e o córtex parietal com o córtex pré-frontal orbito-frontal, correlacionam-se não só com a intensidade dos SOC mas também com as dificuldades dos doentes numa tarefa visuo-espacial (222). Merecem ainda menção os poucos estudos realizados na POC utilizando técnicas de espectroscopia por RMN, que revelaram sobretudo significativas reduções da concentração de N-acetilaspártato (marcador de viabilidade neuronal) no cíngulo anterior, córtex pré-frontal dorso-lateral e estriado bilateral, além de um aumento da concentração de glutamato no caudado (19,214,223).

### 2.2.4. Estudos de neuro-imagem funcional na POC

A maior parte dos estudos de Tomografia de Emissão Positrónica (PET) e de Tomografia Computadorizada por Emissão de Fóton Único (SPECT) na POC encontraram um aumento significativo do metabolismo da glucose ou do fluxo sanguíneo no núcleo caudado e no córtex orbito-frontal de indivíduos com POC (28,30,49,209,211,224-228), tendo-se demonstrado que quer o tratamento farmacológico com SSRIs, quer a psicoterapia cognitivo-comportamental tornam estas alterações funcionais indetectáveis (226,229-233). Está também descrita uma diminuição do fluxo sanguíneo nas regiões corticais parietais, bilateralmente (211).

Os estudos de RMN funcional vieram nos últimos anos corroborar a maior parte destes achados. Numa recente metanálise, Menzies (2008) concluiu que em repouso (ou seja, na ausência de estímulos ansiógenos) existe hiperactividade do córtex cingulado anterior, das circunvoluções frontais inferior e medial, do tálamo, caudado e circunvolução pré-central, pré-cuneus e circunvolução occipital média (211). Estas alterações são acompanhadas por hipoactividade no putamen, ínsula, amígdala, cerebelo e caudado. Nos estudos de RMN funcional com provocação de sintomas observa-se sobretudo um aumento da actividade metabólica no caudado, pálido e tálamo, e ainda no hipocampo, circunvoluções frontais média e inferior e no córtex cingulado anterior (234-236).



Curiosamente, quando se utilizam estímulos evocadores de medo, os doentes com POC exibem uma activação da amígdala que é significativamente inferior à observada em indivíduos com outras perturbações de ansiedade (ansiedade generalizada, perturbação de pânico, etc), o que vários autores encaram como mais um argumento de que a POC é uma entidade nosológica distinta do conjunto das perturbações de ansiedade (49).

Uma outra abordagem experimental complementar dos estudos de provocação de sintomas consiste na recolha de imagens funcionais no decorrer da execução de tarefas neuropsicológicas. Demonstrou-se que, em tarefas de memória de procedimentos, os doentes com POC recrutam o córtex para-hipocámpico em vez do estriado, sugerindo que mobilizam recursos de memória explícita para tarefas habitualmente dependentes da memória automática de procedimentos (28). Está ainda demonstrada hipoactivação do córtex dorso-lateral pré-frontal durante a resolução de tarefas de planeamento executivo visuo-espacial (p. ex., Torre de Londres), com hiperactivação do córtex pré-frontal ventro-lateral (237). Por fim, parece ocorrer também hiperactivação do cíngulo anterior durante a execução de tarefas de tentativa e erro, o que poderá reflectir um estado de hipervigilância em relação à ocorrência de erros (238). O achado mais replicado permanece, contudo, a relação entre um fraco desempenho em provas neuropsicológicas de inibição de resposta ou de flexibilidade cognitiva, e hipoactivação do córtex pré-frontal orbito-frontal e dorso-lateral, respectivamente. (30,41,49).

À semelhança dos estudos imagiológicos estruturais, também alguns estudos de RMN funcional e mais raramente de PET, têm logrado relacionar padrões funcionais específicos com SOC específicos: as obsessões e compulsões de lavagem parecem estar associadas a hiperactivação do córtex pré-frontal ventrolateral direito, córtex ventromedial bilateral e caudado direito; a silogomania (*hoarding*) parece estar associada a hiperactividade do córtex pré-frontal orbito-frontal direito e da circunvolução pré-central esquerda; e os SOC de verificação estarão sobretudo associados a hiperactivação do estriado e *globus pallidus*, tálamo e córtex pré-frontal dorso-lateral (239-243). Em adolescentes jovens, pelo contrário, está descrita uma correlação entre a intensidade de SOC de higiene e lavagem e hipoactividade metabólica do córtex pré-frontal dorsolateral, cujo volume é também inferior ao observado no grupo de referência (180). Esta diferença entre casos com início na idade adulta e casos com início na infância aponta para a existência de alterações importantes do neurodesenvolvimento nos últimos.

### 2.2.5. Resumo dos achados imagiológicos estruturais e funcionais

No seu conjunto, os achados estruturais e funcionais na POC parecem concentrar-se nas regiões que constituem o circuito cortico-estriado orbito-frontal, e nas estruturas límbicas que lhe estão associadas (cíngulo e amígdala). A evidência é muito consistente no que se refere à redução do volume do córtex orbito-frontal e circunvolução frontal medial, e ao aumento do volume do putamen ventral (49). Quanto aos estudos de neuro-imagem funcional, são unânimes em reportar um aumento da actividade metabólica naquele circuito que não só se correlaciona positivamente com a intensidade dos SOC, como é sensível à provocação de sintomas e ao tratamento farmacológico e psicoterapêutico (30,49,211,244). Num recente estudo combinando uma metanálise de estudos estruturais com morfometria por vóxeis e uma metanálise de estudos funcionais com provocação de sintomas, Rotge (2010) confirmou a importância do circuito orbito-frontal ao demonstrar que o córtex orbito-frontal lateral é a única região cerebral onde coincidem alterações estruturais e funcionais na POC (245). É, contudo, impossível ignorar os achados que apontam para o envolvimento

de estruturas que não integram o circuito orbito-frontal, sobretudo o córtex parietal, o córtex pré-frontal dorsolateral e o córtex pré-frontal ventrolateral (30,211,246).

### 2.2.6. Neurotransmissores na POC

#### 2.2.6.1. Serotonina

A principal evidência do envolvimento da serotonina na fisiopatologia da POC deriva da eficácia terapêutica dos fármacos inibidores do transportador sináptico da serotonina (Clomipramina e SSRIs) e da ineficácia de outros fármacos anti-depressivos sem acção na neurotransmissão serotoninérgica (30,39). Embora a concentração de ácido 5-hidroxiindolacético (principal catabolito da serotonina) esteja aumentada no líquido céfalo-raquidiano de indivíduos com POC e diminua após tratamento com clomipramina (30,39), não existe uma correlação significativa entre a concentração deste metabolito e a intensidade dos SOC (30). Quanto aos estudos de provocação farmacológica neuro-endócrina e comportamental, embora nalguns estudos os doentes com POC exibam um embotamento das normais respostas neuro-endócrinas à estimulação de receptores 5-HT1B e uma hipersensibilidade aos seus efeitos comportamentais (41,247), os achados são globalmente inconsistentes e o seu significado permanece pouco claro (30). Mais recentemente, estudos de PET e de SPECT em doentes com POC demonstraram uma menor disponibilidade de receptores pós-sinápticos do tipo 5-HT2A no córtex pré-frontal dorso-lateral, orbito-frontal e temporo-parietal, e uma redução da densidade de transportadores sinápticos da serotonina no estriado (30,36,248). Ambas as alterações parecem estar correlacionadas com a intensidade dos SOC. Estes achados são em parte corroborados pela investigação em modelos animais, que têm demonstrado uma relação entre o aparecimento de comportamentos estereotipados e alterações da densidade dos receptores 5-HT2C em regiões corticais frontais e do transportador da serotonina no estriado, nomeadamente em ratinhos *knock-out* para o receptor 5-HT2C (30,166). Está também descrito o aparecimento de condutas compulsivas após administração de antagonistas dos receptores 5-HT2A (166). Algumas das características neurocognitivas identificadas na POC parecem também estar relacionadas com alterações da neurotransmissão serotoninérgica. Está por exemplo descrita, em modelo animal, uma relação entre a depleção de serotonina no córtex orbito-frontal e um pior desempenho em tarefas de inversão comportamental, um défice neurocognitivo abundantemente descrito na POC (42,166).

Apesar de o modelo serotoninérgico da fisiopatologia da POC ser já antigo, muitos autores têm chamado a atenção para o facto de a maioria dos dados que o sustentam serem muito indirectos ou pouco robustos, sugerindo quando muito a participação da serotonina na fisiologia da farmacoterapia da POC, o que de modo nenhum implica o seu envolvimento na fisiopatologia primária da doença (30,39). Com efeito, apenas cerca de 50% dos doentes tratados com SSRIs melhoram dos seus sintomas, uma percentagem muito inferior à obtida com estes fármacos no tratamento da depressão. Por outro lado, a depleção de triptofano em nada modifica os sintomas da POC (30,39). Por fim, é evidente que nem todos os doentes com POC apresentam alterações dos marcadores metabólicos da serotonina nem da densidade dos seus receptores ou transportadores no SNC. A serotonina pode assim ser apenas um mediador dos efeitos terapêuticos de fármacos que atenuam os sintomas da POC num subgrupo de doentes, e não forçosamente o actor principal na fisiopatologia desta doença (39).



2.2.6.2. Dopamina

Um dos principais argumentos que sustentam o papel da dopamina na fisiopatologia da POC é, mais uma vez, o efeito terapêutico dos anti-psicóticos nalguns casos resistentes aos SSRIs, sobretudo quando estão presentes tiques (30,36,179). Por outro lado, são frequentes os SOC em doenças do movimento associadas a disfunção hiperdopaminérgica do estriado, como a Coreia de Sydenham e a Coreia de Huntington, embora paradoxalmente também estejam descritos SOC na doença de Parkinson (249,250). Por fim, está sobejamente demonstrada a indução de comportamentos estereotipados do tipo compulsivo pela administração de agonistas dopaminérgicos directos (bromocriptina, apomorfina) e indirectos (anfetaminas, cocaína) (30,36,37).

À semelhança do que sucede com a serotonina, a evidência directa do envolvimento da dopamina na neurobiologia da POC deriva essencialmente de estudos de PET ou de SPECT, que têm revelado em geral um aumento da densidade do transportador da dopamina e uma redução da disponibilidade de receptores do tipo D2 nos gânglios da base (30,36,37). Embora estas alterações sejam habitualmente interpretadas como reflectindo uma maior concentração sináptica de dopamina no estriado, são vários os indícios que, paradoxalmente, sugerem o contrário. Assim, tanto as anfetaminas e o metilfenidato como a bromocriptina levam a uma melhoria dos SOC numa minoria de casos (30,251). É também sabido que a maioria dos antipsicóticos atípicos e mesmo o haloperidol podem, em alguns doentes, originar intensa sintomatologia obsessivo-compulsiva (252). Por outro lado, em ratinhos *knock-out* para o gene do transportador sináptico da dopamina, nos quais a concentração sináptica de dopamina é 70% superior ao normal, surgem comportamentos estereotipados de *grooming* (253). Em suma, se o papel da dopamina na fisiopatologia da POC parece inquestionável, os seus exactos contornos permanecem pouco claros. Uma ideia recente defende que, na POC, a redução da ansiedade pelos comportamentos compulsivos levaria, no contexto de uma hiperactividade dopaminérgica meso-estriada, a um reforço positivo destes comportamentos, mesmo quando as suas consequências a médio/longo prazo são adversas (38). Dito de outro modo, as condutas compulsivas adquirem um valor hedónico que contribui para a sua perpetuação (37,38).

2.2.6.3. Glutamato

A evidência inequívoca de que as vias cortico-basais se encontram hiperactivas na POC levou à procura de alterações da transmissão glutamatérgica, nomeadamente à busca de genes candidatos relacionados com este neurotransmissor. Existe alguma evidência de que a concentração de glutamato no líquido de indivíduos com POC se encontra aumentada (254). Além disso, alguns dos genes candidatos identificados em modelos animais de POC dizem respeito aos receptores glutamatérgicos (caso dos genes GRIN2B e SLC1A1) ou às sinapses glutamatérgicas cortico-estriadas (gene SAPAP3) (253,254). Consequentemente, alguns agentes farmacológicos com acção preferencial na transmissão glutamatérgica, como por exemplo a memantina, o topiramato ou o riluzol (reduz a libertação sináptica de glutamato), têm vindo, nos últimos anos, a ser testados na POC. Embora os resultados sejam em geral promissores, os estudos são escassos, basearam-se em amostras pequenas, e permanecem na sua maioria por replicar (254).

2.2.7. Estudos genéticos da POC

Não raramente, encontra-se uma história familiar da doença em indivíduos com POC, sobretudo quando a doença tem início na infância ou adolescência, quando se acompanha de tiques, ou quan-

do os sintomas predominantes são do tipo simetria/ordenamento (255,256). A prevalência de POC encontra-se igualmente aumentada nos familiares de doentes com tiques, que são por sua vez mais prevalentes nos familiares de doentes com POC do que na população geral (255). Os estudos de pares de gémeos apontam para uma concordância em gémeos homozigóticos na ordem dos 67,5%, comparada com 31% em pares dizigóticos (19). O peso estimado dos factores genéticos no risco de desenvolver a doença varia entre 45% a 65% na POC de início na infância, e 27% a 47% nas formas com início na idade adulta (255). Os modelos teóricos sugeridos pela análise de segregação genética sugerem a existência simultânea de transmissão monogénica mendeliana e poligénica (255), estando descritas, em estudos de *linkage*, probabilidades significativas associadas a regiões nos cromossomas 1, 3, 6, 7, 9, 10, 11, 14 e 15 (256).

Os estudos de associação genética têm apontado sobretudo para genes relacionados com os sistemas serotoninérgico e dopaminérgico, embora mais recentemente tenham surgido alguns achados envolvendo outros sistemas neurotransmissores. Os principais achados encontram-se resumidos na tabela 5 (19,30,255-257).

Tabela 5. Genes de risco identificados na perturbação obsessivo-compulsiva

	Gene candidato	Comentário
Serotonina	Triptofano hidroxilase	Achado não replicado
	Receptores serotoninérgicos 5-HT1Dβ, 5-HT2A e 5-HT2C	
	Região promotora do gene do transportador sináptico da serotonina (cromossoma 17)	Polimorfismos associados a uma redução na densidade sináptica dos transportadores
Dopamina	Receptores D1, D2, D3 e D4	A associação aos polimorfismos do gene do receptor D4 é a mais replicada
	Transportador da dopamina	Achado não replicado
Glutamato	Transp. do glutamato (cromossoma 9)	Replicado em três estudos independentes
	Sub-unidade B do receptor NMDA; Receptores kainato GRIK1 e 2; gene Sapap3	Gene Sapap3 codifica uma proteína de ancoragem das sinapses glutamatérgicas cortico-estriadas; ratos <i>knock-out</i> expressam <i>grooming</i> compulsivo
GABA	Receptor GABAérgico 1 tipo B	Achado não replicado
Endorfinas	Receptor opióide μ	
Outros	<i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i> (cromossoma 11); <i>Oligodendrocyte Lineage Transcription Factor 2</i> (cromossoma 21), receptor da neurotrofina 3	Genes envolvidos na regulação do neurodesenvolvimento; o <i>Oligodendrocyte Lineage Transcription Factor</i> está envolvido na regulação da síntese da mielina
Metabolismo monoaminérgico	Monoaminoxidase A	Achado pouco replicado
	COMT	Achado pouco replicado

Quanto a factores ambientais biológicos, os poucos estudos disponíveis apontam para eventos intra-uterinos e perinatais como o consumo materno de álcool ou de cafeína durante a gravidez, hiperemese gravídica ou parto distócico (255,256). Como factores não biológicos, têm sido apon-

tados os acontecimentos de vida adversos, incluindo a exposição a violência física ou abuso sexual na infância (256).

2.2.8. Tratamentos biológicos da POC

A eficácia dos antidepressivos inibidores da recaptação da serotonina (clomipramina e SSRIs) no tratamento da POC encontra-se amplamente documentada por ensaios randomizados controlados por placebo, com reduções da intensidade dos SOC na ordem dos 30 a 60% (258). O modo como estes fármacos influenciam os SOC não está completamente compreendido. Supõe-se que induzam uma progressiva des-sensitização dos auto-receptores 5-HT pré-sinápticos localizados nos terminais dos neurónios serotoninérgicos, levando assim a um aumento da libertação sináptica de serotonina em várias regiões cerebrais, com destaque para o córtex orbitofrontal (19). Nos cerca de 40 a 60% de doentes que não respondem satisfatoriamente, a adição de um antipsicótico ao tratamento pode levar a uma melhoria significativa, sobretudo nos doentes com obsessões de conteúdo agressivo ou com tiques (178,179,259,260).

Os tratamentos neurocirúrgicos da POC (ver tabela 6) têm conhecido recentemente um renovado interesse como uma alternativa terapêutica viável em casos refractários. Dividem-se essencialmente em tratamentos por interrupção ou destruição cirúrgica de feixes de substância branca ou de áreas corticais restritas do SNC, e tratamentos por estimulação cerebral profunda, com interrupção funcional reversível de núcleos ou feixes de substância branca por meio de eléctrodos implantados cirurgicamente (19,261,262). Os resultados, em geral encorajadores, constituem uma prova directa da importância dos gânglios da base e das vias cortico-basais, sobretudo da via cortico-basal orbitofrontal, na fisiopatologia da POC.

Tabela 6. Tratamentos neurocirúrgicos da perturbação obsessivo-compulsiva

Designação	Procedimento
Capsulotomia anterior	Interrupção dos feixes que unem o núcleo médio-dorsal do tálamo ao lobo frontal
Cingulotomia anterior	Criação de termolesões bilaterais no córtex cingulado anterior
Tractotomia subcaudada	Lesões bilaterais da substância inominada, imediatamente sob o núcleo caudado, interrompendo as ligações entre o córtex orbitofrontal e o caudado ventral/núcleo <i>accumbens</i>
Leucotomia límbica	Conjugação da tractomia subcaudada com termolesões do córtex cingulado anterior
Estimulação cerebral profunda	Estimulação do braço anterior da cápsula interna, núcleo subtalâmico, núcleo <i>accumbens</i> , estriado ventral, núcleo dorsomedial do tálamo, pedúnculo talâmico inferior

Merece ainda menção o tratamento por estimulação magnética transcraneana. Embora o conjunto dos estudos publicados não reúna mais do que 110 indivíduos e não tenha revelado benefícios significativos sustentados, ainda assim demonstrou-se que a estimulação do córtex pré-frontal dorso-lateral e a inibição do córtex orbito-frontal ou da área motora suplementar obtêm uma redução aguda da intensidade dos SOC (263).

2.3. ALTERAÇÕES NEUROPSICOLÓGICAS NA POC

2.3.1. Funções executivas: flexibilidade cognitiva e planeamento de acções

O conceito “funções executivas” abarca toda uma série de processos cognitivos complexos de ordem superior. As mais estudadas no contexto da POC são a flexibilidade cognitiva (*set-shifting*) e a capacidade de raciocínio conceptual/planeamento de acções sequenciais. As duas provas de flexibilidade cognitiva mais utilizadas no estudo da POC têm sido o *Wisconsin Card Sorting Test* e o *Object Alternation/Delayed Alternation Test*. A primeira será mais sensível à disfunção cortical pré-frontal dorso-lateral e ventro-lateral (flexibilidade cognitiva atencional), sendo a segunda mais sensível à disfunção orbito-frontal (flexibilidade cognitiva afectiva) (211). Existe ampla evidência de um pior desempenho dos doentes com POC nestas duas provas (ou em provas equivalentes) quando comparados com indivíduos saudáveis, com marcada dificuldade em gerar respostas cognitivas alternativas perante uma mudança do paradigma de resposta exigido pela prova (28,30,185,211,264-269). A colheita de imagens de RMN funcional durante a execução de provas de flexibilidade cognitiva afectiva demonstrou que o pior desempenho na POC está relacionado com hipoactivação do córtex orbito-frontal lateral e medial, do córtex pré-frontal dorso-lateral e ainda do putamen e caudado (211,244,265,270). No *Wisconsin Card Sorting Test* os défices mais consistentemente encontrados na POC são um aumento do número total de erros e do número de erros perseverativos (211,271), que pelo menos num estudo se correlacionavam positivamente com a pontuação na sub-escala de sintomas obsessivos da *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (272). Funcionalmente, estes défices estão associados a uma redução do fluxo sanguíneo no caudado e córtex frontal inferior e persistem após a remissão dos sintomas, o que sugere que serão um traço estável da POC e não um mero estado secundário aos sintomas (272,273).

No *extra-dimensional set-shifting test* da *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (equivalente ao *Wisconsin Card Sorting Test*, a partir da qual foi desenvolvida) os doentes com POC exibem mais uma vez perseveração, sobretudo os doentes com compulsões de lavagem e de verificação (211,274). Estas alterações estão também descritas nos familiares em primeiro grau de doentes com POC e estão associadas, nos dois grupos, a hipoactivação do córtex pré-frontal lateral, orbito-frontal lateral, e parietal (41,274). Em dois estudos comparativos de doentes com POC e doentes com tricotilomania, Chamberlain e colaboradores verificaram que ambos os grupos apresentam défices de inibição motora e de memória de trabalho visuo-espacial, sendo os défices de flexibilidade cognitiva e de planeamento executivo apenas observáveis nos doentes com POC (275,276). Mais recentemente Gu (2008) logrou demonstrar, em doentes com POC, hipoactividade do córtex pré-frontal dorso-lateral durante a mudança do padrão de resposta numa prova de flexibilidade cognitiva atencional (277). A repetição de uma resposta anterior, pelo contrário, estava associada a hiperactividade do córtex orbito-frontal e pré-frontal ventro-medial (277). No seu conjunto, os resultados dos estudos de neuro-imagem funcional durante a realização de provas executivas sugerem que a inflexibilidade cognitiva na POC se deve a um desequilíbrio funcional entre o recrutamento da via fronto-estriada dorso-lateral e o recrutamento da via fronto-estriada orbito-frontal (211,266,277).

A capacidade de planeamento de acções e de raciocínio conceptual tem sido estudada na POC com recurso à prova *Tower of Hanoi* e a sua equivalente informática *Tower of London*. Caracteristicamente, os doentes com POC são mais lentos na adopção de uma estratégia alternativa após um erro,

o que poderá reflectir uma maior lentidão psico-motora ou simplesmente uma maior verificação antes da tomada de decisão (30,266). O desempenho nestas provas está correlacionado, em termos imagiológicos, com hipoactivação do córtex pré-frontal dorsolateral, cíngulo anterior, córtex parietal inferior, caudado e putamen (30,211,237,264,278).

### 2.3.2. Inibição de resposta

Os défices de inibição de resposta são uma das alterações cognitivas mais consistentemente descritas em doentes com POC e nos seus familiares em primeiro grau, constituindo possivelmente um endofenótipo cognitivo da doença (30,210,266). A maior parte dos estudos baseia-se na aplicação de provas do tipo *Go/No-Go* e *Stop-Signal Reaction Time* (inibição psico-motora), ou do Teste de Stroop (inibição cognitiva). Estudos imagiológicos funcionais realizados em indivíduos saudáveis durante a execução destas provas revelaram o envolvimento de múltiplas áreas corticais e subcorticais, nomeadamente do córtex préfrontal orbito-frontal, dorso-lateral e medial, cíngulo anterior, temporal e parietal, e ainda do cerebelo e dos gânglios da base (211). Os doentes com POC não só apresentam um baixo desempenho em qualquer uma destas provas, como exibem um padrão distinto de activação cortical: hipo-activação do caudado e do córtex pré-frontal lateral, orbito-frontal e parieto-temporal no teste de Stroop (264,279) e hipoactivação do pálido e do tálamo em tarefas do tipo *Go/NoGo* (264,265,280,281). Pelo menos um estudo encontrou, em doentes com POC, uma correlação inversa entre o desempenho na *Stop-Signal Reaction Time* e a densidade de substância cinzenta no córtex orbito-frontal e pré-frontal inferior, assim como uma correlação positiva com a densidade cortical no cíngulo anterior, no córtex parietal e no estriado (210).

### 2.3.3. Capacidade visuo-construtiva e memória de trabalho visuo-espacial

A capacidade construtiva visuo-espacial tem sido estudada na POC com instrumentos como a *Hoper Visual Organization Test*, o *Money's Road Map Test* ou a Prova de Cubos de Wechsler (*Block Design Test*). Todos estes instrumentos têm revelado défices de capacidade visuo-construtiva em doentes com POC (264). Em relação à memória de trabalho visuo-espacial, habitualmente avaliada pela cópia da figura complexa de Rey-Osterrieth ou pela prova de Retenção Visual de Benton, é igualmente consensual que se encontra comprometida na POC (30,264,266,282). Os défices encontrados nestas duas provas relacionam-se sobretudo com a reprodução a partir da memória e não com a simples reprodução à vista. Para a maior parte dos autores, isto significa que o défice resulta essencialmente de uma disfunção executiva dependente de áreas pré-frontais, e não tanto de um defeito primário intrínseco da codificação visuo-espacial (dependente de áreas corticais temporo-parietais) (49,158,264,266,282), hipótese aliás parcialmente corroborada em pelo menos um estudo de neuro-imagem funcional (282). Embora menos estudada e com resultados menos consistentes, também a memória de trabalho verbal poderá estar comprometida na POC, sobretudo nos doentes com compulsões de verificação. À semelhança do que se observa com a memória de trabalho visuo-espacial, estes défices estão relacionados com alterações funcionais envolvendo áreas frontais executivas (córtex pré-frontal dorso-lateral), além de, naturalmente, áreas corticais relacionadas com a linguagem (circunvolução temporal superior, ínsula) (283).

### 2.3.4. Resumo das alterações neuropsicológicas na POC

Os défices cognitivos mais consistentemente descritos na POC encontram-se em tarefas de inibição de resposta, flexibilidade cognitiva, controlo de interferência e memória de trabalho visuo-espacial. O conjunto destas alterações aponta quer para uma disfunção do lobo frontal orbito-frontal e dorso-lateral, quer para uma possível disfunção temporo-parietal do hemisfério não-dominante (19,30,211,228). De um modo geral parece não existir uma correlação entre a intensidade das alterações cognitivas e a gravidade dos SOC, nem o tratamento destes últimos está associado a uma melhoria do desempenho cognitivo (30,264), o que sugere que os défices cognitivos na POC não são meros epifenómenos dos sintomas psiquiátricos (264). Funcionalmente, estes défices estão relacionados, respectivamente, com hipoactividade cortical orbito-frontal, dorso-lateral e parieto-temporal (entendendo-se por “hipoactividade” um padrão de activação cortical inferior ao observado em indivíduos saudáveis). Este padrão funcional parece ser o exacto oposto do que se observa em estudos de neuro-imagem funcional com provocação de sintomas, pelo menos no que se refere ao córtex orbito-frontal. Não é claro o motivo desta incongruência, que tem sido atribuída ao facto de a via cortico-basal orbito-frontal se encontrar cronicamente hiperactiva na POC, não sendo por isso recrutável para tarefas cognitivas (265). Sublinhe-se ainda a razoável analogia fenomenológica entre os défices cognitivos descritos na POC e os sintomas clínicos, nomeadamente entre os défices de inibição de resposta e a dificuldade em reprimir os comportamentos compulsivos, e entre os défices de flexibilidade cognitiva e a incapacidade de interromper as ruminações obsessivas (49). Para Fineberg (2010), mais do que uma simples analogia fenomenológica, existe uma genuína correspondência entre um fenótipo comportamental predominantemente impulsivo e um défice no desempenho de provas de inibição de resposta, e entre um fenótipo comportamental predominantemente obsessivo e défices no desempenho de tarefas de flexibilidade cognitiva e comportamental (166). A proeminência de ambos os fenótipos comportamentais e de ambos os tipos de défice neuropsicológico na POC confirmaria a pertinência de classificar esta num mesmo grupo com perturbações como o jogo patológico ou o abuso de substâncias, e ilustra a ortogonalidade da impulsividade e da compulsividade, ambas presentes na POC (166). Permanece por esclarecer se, além de fenomenológica e neuropsicológica, esta ortogonalidade também será neurobiológica.

## 2.4. MODELOS NEUROBIOLÓGICOS DA POC

Da informação acumulada, podem extrair-se essencialmente dois modelos fisiopatológicos para a POC: o modelo “cortical”, que postula uma disfunção primariamente frontal, e o modelo “subcortical”, que atribui a POC a uma perturbação funcional dos gânglios da base e das suas conexões corticais (31,32). Ambos os modelos tendem a encarar a POC como uma perturbação do neurodesenvolvimento. São vários os argumentos a favor desta hipótese: a presença de sinais neurológicos ligeiros na POC, a comorbilidade com perturbações do desenvolvimento, nomeadamente perturbações do espectro do autismo, e o frequente início na infância ou adolescência (158).

O **modelo cortical** da neurobiologia da POC defende essencialmente que a hiperactividade orbito-frontal e cíngulada anterior, tão consistentemente demonstrada na POC, origina indicadores conductuais egodistónicos e sinais de erro resistentes ao condicionamento pela informação contextual de origem sensorial e límbica (30,158). Este sistema de detecção de erros hiperactivo estaria na origem da sensação persistente de falha e de dúvida referida pelos doentes. A incapacidade de captar correctamente o reforço positivo transmitido por modificações ambientais favoráveis levará, por sua vez,



à perseveração comportamental na forma de condutas estereotipadas de verificação, repetição, etc. (19,30,49,158). A excessiva actividade orbito-frontal e cingulada estender-se-ia ao núcleo acum-bens e amígdala através das extensas conexões recíprocas que unem estas regiões, dando origem à profunda ansiedade e apreensão vividas pelo doente com POC (30). A hipoactividade do córtex pré-frontal dorso-lateral, por seu lado, contribui segundo este modelo para a inflexibilidade cognitiva descrita na POC, agravando a incapacidade de suprimir pensamentos e condutas desadequados às circunstâncias ambientais (30). O modelo cortical atribui assim a POC a um verdadeiro síndrome disexecutivo pré-frontal primário (19,32,45,185). Para alguns autores, esta disfunção frontal consistiria não numa hipofrontalidade global, mas sim num padrão de reorganização funcional, em que determinadas áreas se tornam autónoma e selectivamente mais activas em detrimento de outras, devido à falência da inibição colateral entre módulos neuro-funcionais vizinhos (32). Não podemos, a este propósito, deixar de referir os trabalhos de Greenberg e colaboradores, que, precisamente, encontraram hiperexcitabilidade cortical e falência dos mecanismos inibidores intra-corticais na região pré-frontal de doentes com POC (284).

Uma variante menos citada do modelo cortical da POC atribui a uma hiper-actividade primária da amígdala temporal a origem das experiências intrusivas de ansiedade. Esta hiperactividade amigdali-na originaria secundariamente um esforço inibitório suplementar do córtex pré-frontal medial e orbital, esforço por sua vez comprometido pela hiperactividade dopaminérgica meso-límbica (que, como já anteriormente comentámos, antagoniza o controlo inibitório cortical sobre a amígdala) (30,37).

O **modelo subcortical** da neurobiologia da POC, actualmente o mais popular e o mais comumente citado, foi pela primeira vez sugerido por Modell (1989) (285). Segundo este autor, na POC ocorreria uma disfunção da inibição, pelo pálido ventral, do núcleo médio-dorsal do tálamo e das suas conexões com o córtex orbito-frontal. Para esta disfunção do pálido contribuiria decisivamente o desequilíbrio entre a actividade das aferências dopaminérgicas activadoras do estriado ventral, com origem na área tegmental ventral e substancia nigra, e as aferências serotoninérgicas, inibidoras, com origem nos núcleos da rafe (19,30). A consequência funcional seria a reverberação anómala do circuito cortico-estriato-tálamo-cortical orbitofrontal. Ao longo das últimas duas décadas, este modelo tem vindo a ser revisto e aperfeiçoado de forma a acomodar os sucessivos contributos da investigação clínica, animal e imagiológica. Segundo a actualização proposta por Baxter (230), na POC ocorreria um funcionamento deficitário da via cortico-basal indirecta por disfunção do “filtro” caudado, com consequente libertação e reverberação auto-sustentada de programas automáticos e necessidade de um esforço consciente suplementar na manutenção do comportamento adequado ao estímulo relevante. No plano micro-estrutural, a disfunção do caudado localizar-se-ia no compartimento estriossomal e afectaria predominantemente o caudado ventro-medial. Sublinhe-se que os estriossomas, predominantemente envolvidos na via directa, são precisamente mais numerosos no estriado ventro-medial, onde recebem aferências predominantemente do córtex orbito-frontal e do cíngulo (19). Neste modelo é também decisiva a hipoactividade do córtex pré-frontal dorso-lateral, cujas projecções sobre os neurónios matriciais influenciam sobretudo a via indirecta e estão envolvidas na interrupção de condutas automáticas, e na mudança adaptativa de um programa comportamental para outro. O modelo de Baxter é assim congruente com a hipoactivação dorso-lateral e hiperactividade orbito-frontal e caudada frequentemente descritas em estudos de neuro-imagem funcional na POC (19,255).

Baseando-se nos estudos de Rapoport em modelo animal, Baxter propõe ainda que na POC possa ocorrer desinibição de comportamentos automáticos habituais, pré-preparados e filogeneticamente

arcaicos, relacionados com a agressividade e a auto-conservação, o *grooming*, a sexualidade e a territorialidade (presumivelmente dependentes do córtex orbito-frontal), que assim chegariam à consciência na forma de obsessões e compulsões com aqueles temas (230). Esta teoria, tributária dos modelos etológicos do comportamento humano, permitiria explicar a regularidade transcultural dos conteúdos temáticos da POC (29,230,286,287). Finalmente, e de grande relevo para a investigação dos eventuais mecanismos comuns entre POC e distonias primárias, o mesmo modelo propõe uma tripartição anátomo-funcional dos síndromes neuropsiquiátricos de origem cortico-basal: 1. na génese dos quadros eminentemente cognitivo-emocionais, estaria a disfunção do caudado ventro-medial e do núcleo *accumbens*, em conexão com o córtex orbito-frontal e o cíngulum, respectivamente; 2. os síndromes predominantemente “hipermétricos” (distonias, coreias, etc.) estariam relacionados com a disfunção do putamen, em conexão com o córtex pré-motor e área motora suplementar; 3. os quadros obsessivo-compulsivos com sintomas motores ou características “tourretoides” dever-se-iam, por fim, a uma disfunção alargada do estriado, envolvendo simultaneamente o caudado e o putamen e respectivas conexões corticais (29,32).

Mais recentemente, Chamberlain (2005) actualizou o modelo revisto de Baxter, colocando, no centro da fisiopatologia da POC, o circuito orbito-frontal e o seu papel na aquisição e manutenção de padrões cognitivos estereotipados e automáticos (166,211,266). A disfunção desta via explicaria não só a incapacidade de suprimir pensamentos intrusivos e comportamentos automáticos, mas também os défices de inibição psico-motora e cognitiva abundantemente descritos na POC. Estes défices de inibição cognitiva comprometeriam, por sua vez, a flexibilidade cognitiva (que requer a inibição do processo cognitivo anterior) e a memória de trabalho (que exige a supressão activa de elementos distractores) (266). O grande mérito deste modelo reside no facto de reatribuir um papel decisivo à disfunção cortical e ao controlo cortical *top-down* dos circuitos fronto-estriados (166). Evade-se assim da dicotomia arbitrária e redutora entre modelos corticais e sub-corticais e sobretudo escapa ao simplismo cada vez menos aceitável dos modelos baseados no desequilíbrio entre vias estriato-palidais directa e indirecta. Comum aos sucessivos modelos subcorticais da POC permanece o conceito de disfunção subtil do caudado ventral, responsável pela activação e sustentação selectivas de programas comportamentais adequados à informação actualizada, transmitida pelas regiões corticais associativas (19,30). O papel central do caudado na fisiologia da POC foi recentemente corroborado por Guehl (2008), que demonstrou *in vivo*, em humanos com POC grave candidatos a tratamento por estimulação cerebral profunda, uma frequência anormalmente elevada de despolarização neuronal no caudado (246). Este importante trabalho constitui a primeira e até hoje única evidência directa da hiperactividade neuronal estriada prevista pelos modelos subcorticais da fisiopatologia da POC (246).

Do ponto de vista neuroquímico, o modelo sub-cortical revisto concilia-se com o papel atribuído à hipoactividade das vias serotoninérgicas ascendentes na fisiologia da POC. Esta hipoactividade resulta presumivelmente em desinibição cortical e hiperactividade das vias dopaminérgicas meso-límbica e meso-cortical. A hiperactividade destas duas vias terá, por sua vez, consequências a dois níveis: no estriado ventral, onde os receptores D1 são mais abundantes do que os D2, ocorre uma hiperactivação da via directa; na amígdala temporal a hiperestimulação dopaminérgica leva a uma menor supressão da actividade deste núcleo pelo cortex frontal (com consequente desregulação da ansiedade) (30). Por fim, a hiperactividade dopaminérgica meso-cortico-límbica seria também responsável, por um lado, pela excessiva codificação, pelo córtex cingulado anterior e orbito-frontal, de informação ambiental como tendo valor de erro; por outro lado, propiciaria o reforço positivo

de acções estereotipadas redutoras da ansiedade (desencadeada pelos pensamentos obsessivos) e que adquiririam assim um valor hedónico (19). Este último processo explicaria porventura as semelhanças fenomenológicas e neuropsicológicas entre a POC e as perturbações de adição.

Apesar de atractivos e congruentes com grande parte dos dados de investigação sobre a neurobiologia da POC, todos os modelos fisiopatológicos pecam naturalmente por excessivamente reducionistas, já que nenhum oferece uma explicação cabal unificadora para a grande variabilidade fenotípica da POC. Mais importante ainda, a validade de cada modelo apenas é sustentável se ignorarmos os muitos factos que o contradizem. (37).

### 3. POC e distonia primária: mecanismos neurobiológicos comuns?

Tal como recentemente comentado por Ron (2009), a última década assistiu a mais uma mudança de paradigma no modo como tem sido interpretada a relação entre distonia focal primária e morbilidade psiquiátrica (288). Com efeito, reúne cada vez mais adeptos (e adversários) a ideia de que certos síndromes psiquiátricos poderão ser, na distonia primária, uma manifestação não motora da neurobiologia desta perturbação do movimento, que seria assim um síndrome neuropsiquiátrico complexo, com manifestações clínicas variáveis de natureza motora, psiquiátrica/comportamental e cognitiva (108,288). Tem despertado particular interesse a hipótese de uma associação específica entre distonia focal primária e POC. Efectivamente, uma comparação dos dados de investigação referentes à fisiopatologia destes dois síndromes, esquematizada na tabela 7, revela uma notável sobreposição das regiões e estruturas anatómicas envolvidas na distonia primária e na POC.

Acresce que, em ambos os casos, se trata de patologias crónicas mas não degenerativas, sem alterações grosseiras da anatomia ou da histologia do cérebro e nas quais a disfunção do processamento inibitório de informação transmitida nas vias cortico-basais parece constituir o principal mecanismo fisiopatológico (1,177). Em ambas as perturbações, a principal disfunção parece envolver os neuro-sistemas envolvidos na aprendizagem por repetição, um processo crucialmente dependente da plasticidade neuronal (que poderá estar patologicamente aumentada em ambas as perturbações) (168). Seria pois de esperar, nos doentes com distonia primária, e à semelhança de outras doenças hipercinéticas do movimento como a Coreia ou o síndrome de Tourette, uma prevalência de SOC e de POC superior à observada na população geral. Esta hipótese teórica é aliás empiricamente sustentada pela co-ocorrência de POC e distonia focal ou generalizada em doentes com lesões focais dos gânglios da base (289), enfarto subcortical (290), lesões cerebelosas (291), tratamento com lamotrigina (292) ou degenerescência cortico-basal (293).

Surpreendentemente, e como adiante se verá, os estudos clínico-epidemiológicos que pesquisaram a associação entre distonia focal primária e POC são escassos, pouco sistemáticos e contraditórios, como praticamente inexistentes são também – ou eram-no à data em que iniciámos o presente trabalho – os estudos neuropsicológicos na distonia primária. Este último facto é tanto mais intrigante quanto é cada vez mais claro o envolvimento, na fisiologia da distonia primária, de estruturas com um papel determinante no funcionamento cognitivo. A este propósito comentava recentemente Bak (2011) que “*movement and cognition belong together*”, lamentando a falta de estudos bem desenhados que explorem a natureza e gravidade dos défices cognitivos nas doenças do movimento (106).

Tabela 7. Semelhanças clínicas e neurofisiológicas entre distonia primária e perturbação obsessivo-compulsiva

	Distonia focal primária	Perturbação obsessivo-compulsiva	Observações adicionais
Idade de início	Casos esporádicos com início na idade adulta; distonias familiares com início na infância ou adolescência	Casos esporádicos com início na idade adulta; início na infância/adolescência nos casos com história familiar	
Evolução	Evolução crónica; sintomas motores permanecem estáveis; remissões espontâneas raras e efêmeras	Evolução crónica; SOC estáveis dentro da mesma dimensão fenomenológica; remissões espontâneas raras e efêmeras	
Estudos de lesão	Caudado; putamen dorso-lateral; pálido interno, tálamo e núcleo subtalâmico; cerebelo; córtex frontal e parietal	Caudado, putamen; córtex pré-frontal dorso-lateral; c. orbito-frontal e cíngulado anterior; c. temporal anterior e mesial	
Neuro-imagem estrutural	↑ volume do putamen e do pálido; ↑ volume de substância cinzenta no córtex sensitivo primário	↑ volume do caudado, putamen, pálido, tálamo, cerebelo anterior; ↓ volume de matéria cinzenta no córtex orbito-frontal; alterações variáveis no córtex cíngulado anterior, pré-frontal dorso-lateral	Está descrita correlação entre volume do putamen e gravidade da distonia e entre o volume do caudado e gravidade dos SOC
Neuro-imagem funcional	Em repouso: ↑ actividade metabólica putamen; Em movimento: ↑ actividade metabólica putamen, caudado, tálamo, córtex motor e pré-motor, córtex pré-frontal dorso-lateral e cíngulado anterior	Repouso: ↑ actividade metabólica caudado, tálamo, córtex motor primário, cíngulo anterior, pré-cuneus; Provocação de SOC: ↑ act. metab. caudado, pálido, tálamo, córtex pré-frontal dorso-lateral, cíngulo anterior	Distonia: ↑ da actividade metabólica no estriado é proporcional à intensidade da distonia; POC: aumento da actividade metabólica no estriado reverte após tratamento
Estimulação cerebral profunda	Pálido interno, braço aterior cápsula interna, núcleo subtalâmico de Lewis, tálamo ventro-lateral	Núcleo subtalâmico de Lewis; n. accumbens; caudado/estriado ventral; braço anterior cáps interna; núcleo dorsomedial do tálamo	Pálido interno e núcleo subtalâmico integram a via indirecta e têm uma acção final inibitória sobre o tálamo
Estimulação magnética transcraniana	Córtex pre-motor e área motora suplementar (baixa frequência)	Córtex pré-frontal dorso-lateral (alta frequência); córtex orbito-frontal e área motora suplementar (baixa frequência)	
Neuropsicofarmacologia	Pode ser secundária a anti-psicóticos; melhora com anti-colinérgicos e nalguns casos com dopa	Pode ser secundária a anti-psicóticos; melhora c/ SSRIs, clomipramina e nalguns casos dopa e metilfenidato?	

3.1. PERTURBAÇÃO OBSESSIVO-COMPULSIVA NA DISTONIA PRIMÁRIA

A principal evidência clínica de uma associação específica entre distonia focal primária e POC resulta quer de estudos categoriais de prevalência de POC em amostras de doentes com distonia, quer de estudos caso-controlo dimensionais, em que é comparada a intensidade de SOC em doentes com distonia focal primária e em grupos de controlo. Nos estudos caso-controlo, têm sido usados como grupo de controlo indivíduos saudáveis ou, mais raramente, indivíduos com doenças neurológicas periféricas crónicas de algum modo semelhantes, nas suas manifestações clínicas, à variante de distonia focal do grupo de casos (por exemplo espasmo hemifacial como grupo de controlo para blefaroespasmo). Esta última abordagem pretende distinguir a psicopatologia “reactiva”, fruto do ajustamento à doença do movimento e suas consequências funcionais, da psicopatologia resultante dos próprios mecanismos neurobiológicos primários subjacentes à distonia idiopática.

3.1.1. Sintomas obsessivo-compulsivos na distonia primária: estudos dimensionais controlados

Numa revisão da literatura publicada em periódicos científicos indexados sobre psicopatologia obsessivo-compulsiva na distonia primária, encontramos dez estudos caso-controlo que compararam a intensidade de SOC em doentes com distonia primária e num grupo de controlo (Tabela 8) (124,126,141,144,152,294-298).

Tabela 8. Sintomas obsessivo-compulsivos na distonia focal primária – estudos dimensionais

Autores	Distonia focal primária	Grupo de controlo	Instrumentos	Resultado
Bihari 1992	22 Distonia cervical	29 saudáveis	Y-BOCS; MOCI; SCL-90	Distonia > controlos
Bihari 1992	21 Blefaroespasmo	19 saudáveis	MOCI	Distonia > controlos
Scheidt 1996	56 Blefaroespasmo	40 espasmo hemifacial	SCL-90	Distonia = controlos
Broocks 1998	13 Blefaroespasmo	13 espasmo hemifacial	SCL-90; HOCl	Distonia > controlos
Liu 1998	10 disfonia espasmódica	20 saudáveis	SCL-90	Distonia > controlos
Kubota 2001	12 Cãimbra do escrívão	12 saudáveis; 12 neuropatia periférica	Y-BOCS	Distonia > controlos
Gundel 2003	48 distonia cervical	48 alopecia areata	SCL-90R	Distonia = controlos
Munhoz 2005	30 Blefaroespasmo	30 espasmo hemifacial	Y-BOCS	Distonia = controlos
Gundel 2007	48 disfonia espasmódica	27 paralisia cordas vocais	SCL-90R	Distonia = controlos
Fabbrini 2010	34 distonia cervical 28 blefaroespasmo 16 distonia laríngea 11 cãimbra escrívão	62 saudáveis 26 espasmo hemifacial	Y-BOCS	Distonia = controlos

SCL-90(R): *Symptom Checklist (Revised)*; Y-BOCS: *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale*; MOCI: *Maudsley Obsessive-Compulsive Inventory*; HOCl: *Hamburg Obsessive-Compulsive Inventory*



Como se pode observar na tabela, os resultados e metodologias destes estudos são muito variáveis, tornando difícil extrair do seu conjunto qualquer conclusão definitiva. Apenas seis recorreram a instrumentos específicos para avaliar a intensidade dos SOC (*Yale-Brown Obsessive Compulsive Rating Scale*, *Hamburg Obsession Compulsion Inventory*, ou a *Maudsley Obsessive-Compulsive Inventory*, que sendo de auto-preenchimento, está sujeita a contaminação por outras dimensões psicopatológicas (144,152,294-297, 299). Os restantes basearam-se na aplicação da Symptom Check-List 90, um instrumento de rastreio de psicopatologia geral com baixas sensibilidade e especificidade para SOC (124,126,141,298). Dos cinco estudos que encontraram diferenças significativas entre os doentes com distonia e o grupo de controlo, quatro utilizaram escalas específicas para SOC (152, 294, 296, 297), mas apenas dois recorreram a um grupo de controlo com doença crónica periférica (152, 294).

### 3.1.2. Estudos de prevalência de POC na distonia primária

Os estudos de prevalência de POC na distonia focal primária têm chegado a valores muito variáveis, situados entre os 2.3% e os 21.05% (116,129,130,132,133,143-145,152,300). O mais baixo destes valores é relatado por Lencer (2009), mas corresponde a um *odds ratio* de 8.4 em relação à população geral de referência (143). Lauterbach (2004), pelo contrário, não encontrou um único caso de POC num grupo de 28 doentes com distonia cervical, embora o facto de ter recrutado esta amostra entre os participantes de um grupo de auto-ajuda possa ter levado à auto-exclusão dos doentes com mais morbilidade psiquiátrica e muito em particular dos doentes com POC (146). Duane (2004), por seu lado, encontrou não só uma prevalência de POC de 9% na sua amostra de 79 doentes com distonia cervical, mas também história familiar de POC em 6% destes doentes, e ainda em 10% dos casos de uma outra amostra de 165 doentes com distonia cervical (116). Quatro estudos, já citados, optaram por comparar a prevalência de POC nos doentes com distonia com a prevalência num grupo de controlo com doença crónica (129,144,146,152). Nenhum dos quatro reportou diferenças significativas entre casos e controlos em termos de prevalência de POC.

### 3.1.3. Doença obsessivo-compulsiva nas distonias idiopáticas hereditárias

Ao conjunto dos dados referentes à distonia primária esporádica vem ainda somar-se um pequeno número de estudos referentes a distonias familiares. Num estudo frequentemente citado, Saunders-Pullman (2002) investigou a prevalência de patologia psiquiátrica numa amostra de 55 indivíduos de três famílias com distonia mioclónica (DYT 11) associada ao *locus* 7q21 (onde posteriormente veio a ser descoberto o gene do *sarcoglicano épsilon*, mutado nesta variedade de distonia hereditária). Encontrou uma prevalência de POC de 25% entre os 16 doentes portadores do gene mutante e com distonia manifesta, contra apenas um (9%) dos 11 portadores assintomáticos e nenhum dos indivíduos não portadores do gene (301). Este achado foi pouco depois confirmado por Marechal (2003), que diagnosticou POC em três dos seis doentes afectados de uma única família com distonia DYT 11 (302). Em 2007, o grupo de Saunders-Pullman replicou o seu achado original numa amostra de 95 indivíduos de cinco famílias com distonia mioclónica (confirmada pela mutação do gene do *épsilon sarcoglicano*), tendo encontrado POC em 5 (25%) dos 20 doentes com distonia mioclónica (301). Num outro estudo realizado por Doheny (2002) em elementos de três famílias com distonia mioclónica ligada à região 7q21 e a uma mutação do gene do receptor da dopamina tipo 2, foi mais uma vez encontrada POC em três (25%) dos 12 doentes com distonia mioclónica

(303). Ainda outro estudo publicado em 2007 descreve uma família com transmissão autossómica dominante de um fenótipo complexo constituído por uma combinação variável de síndrome de Gilles de La Tourette, distonia mioclónica e POC (304). Em nove dos 14 indivíduos estudados, o fenótipo incluía um quadro de distonia mioclónica, associada em quatro deles (44%) a um diagnóstico de POC. Apesar destes vários achados positivos, pelo menos dois estudos não encontraram qualquer associação entre distonia mioclónica e POC (305,306). Ambos se basearam, contudo, em pequenas amostras. Um único estudo pelo grupo de Saunders-Pullman pesquisou a prevalência de POC e a intensidade de SOC em doentes com distonia primária DYT1, portadores assintomáticos do gene, e familiares não portadores, não tendo encontrado qualquer associação entre as duas patologias (307).

No seu conjunto, a evidência disponível aponta para uma associação específica entre distonia mioclónica hereditária autossómica dominante e POC, o que constitui mais um argumento a favor de uma possível partilha de mecanismos neurofisiológicos entre a POC e a distonia focal primária. O achado de uma mutação no gene DRD2, associada simultaneamente ao fenótipo distónico e obsessivo-compulsivo, é particularmente relevante à luz do possível envolvimento deste gene na POC “pura” (30). Quanto ao gene do *sarcoglicano épsilon*, não foi, até hoje, associado à POC fora do contexto da distonia mioclónica (308).

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Tanabe LM, Kim CE, Alagem N, Dauer WT. Primary dystonia: molecules and mechanisms. *Nat Rev Neurol* 2009 Nov;5(11):598-609.
- (2) Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 1998 Jul;121 ( Pt 7)(Pt 7):1195-1212.
- (3) Bajwa JA, Johnson MD, Vitek JL. Pathophysiology of Dystonia. In: Lozano AM, Gildenberg PL, Tasker RR, editors. *Textbook of Stereotactic and Functional Neurosurgery*. Second edition ed. Berlin/ Heidelberg: Springer-Verlag; 2009. p. 1779-1800.
- (4) Peterson DA, Sejnowski TJ, Poizner H. Convergent evidence for abnormal striatal synaptic plasticity in dystonia. *Neurobiol Dis* 2010 Mar;37(3):558-573.
- (5) Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. *Adv Neurol* 1998;78:1-10.
- (6) Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, Elia AE, Elibol B, Filippini G, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol* 2011 Jan;18(1):5-18.
- (7) Truong DD, Jost WH. Botulinum toxin: clinical use. *Parkinsonism Relat Disord* 2006 Sep;12(6):331-355.
- (8) Albanese A, Barnes MP, Bhatia KP, Fernandez-Alvarez E, Filippini G, Gasser T, et al. A systematic review on the diagnosis and treatment of primary (idiopathic) dystonia and dystonia plus syndromes: report of an EFNS/MDS-ES Task Force. *Eur J Neurol* 2006 May;13(5):433-444.
- (9) Ondo WG, Desaloms JM, Jankovic J, Grossman RG. Pallidotomy for generalized dystonia. *Mov Disord* 1998 Jul;13(4):693-698.
- (10) Murase N, Rothwell JC, Kaji R, Urushihara R, Nakamura K, Murayama N, et al. Subthreshold low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the premotor cortex modulates writer's cramp. *Brain* 2005 Jan;128(Pt 1):104-115.
- (11) Eldridge R, Harlan A, Cooper IS, Riklan M. Superior intelligence in recessively inherited torsion dystonia. *Lancet* 1970 Jan 10;1(7637):65-67.
- (12) Fahn S, Williams DT. Psychogenic dystonia. *Adv Neurol* 1988;50:431-455.
- (13) Marsden CD, Quinn NP. The dystonias. *BMJ* 1990 Jan 20;300(6718):139-144.

- (14) Marsden CD, Sheehy MP. Writer's cramp. Trends Neurosci 1990 Apr;13(4):148-153.
- (15) Cavenar JO,Jr, Brantley IJ, Braasch E. Blepharospasm: organic or functional? Psychosomatics 1978 Oct;19(10):623-628.
- (16) Diamond EL, Trobe JD, Belar CD. Psychological aspects of essential blepharospasm. J Nerv Ment Dis 1984 Dec;172(12):749-756.
- (17) Crisp AH, Moldofsky H. A psychosomatic study of writer's cramp. Br J Psychiatry 1965 Sep;111(478):841-858.
- (18) Bindman E, Tibbetts RW. Writer's cramp--a rational approach to treatment? Br J Psychiatry 1977 Aug;131:143-148.
- (19) Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, et al. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. Prog Neurobiol 2004 Feb;72(3):195-221.
- (20) Utter AA, Basso MA. The basal ganglia: an overview of circuits and function. Neurosci Biobehav Rev 2008;32(3):333-342.
- (21) Salloway SP, Blitz A. Introduction to Functional Neural Circuitry. In: Kaplan GB, Hammer Jr RP, editors. Brain Circuitry and Signaling in Psychiatry. First edition ed. Washington, DC; London, England: American Psychiatric Publishing, Inc.; 2002. p. 1-29.
- (22) Bradshaw JL. Developmental disorders of the frontostriatal system: neuropsychological, neuropsychiatric, and evolutionary perspectives. East Sussex; Philadelphia, Pa.: Psychology Press Ltd.; Taylor & Francis Inc.; 2001.
- (23) Kaneko S, Hikida T, Watanabe D, Ichinose H, Nagatsu T, Kreitman RJ, et al. Synaptic integration mediated by striatal cholinergic interneurons in basal ganglia function. Science 2000 Jul 28;289(5479):633-637.
- (24) Balleine BW, O'Doherty JP. Human and rodent homologues in action control: corticostriatal determinants of goal-directed and habitual action. Neuropsychopharmacology 2010 Jan;35(1):48-69.
- (25) Alexander GE, Crutcher MD. Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. Trends Neurosci 1990 Jul;13(7):266-271.
- (26) Kaplan GB, Hammer RP. Brain circuitry and signaling in psychiatry: basic science and clinical implications. Washington, DC: American Psychiatric Pub.; 2002.
- (27) Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annu Rev Neurosci 1986;9:357-381.
- (28) Rauch SL, Whalen PJ, Curran T, Shin LM, Coffey BJ, Savage CR, et al. Probing striato-thalamic function in obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome using neuroimaging methods. Adv Neurol 2001;85:207-224.
- (29) Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. Br J Psychiatry Suppl 1998;(35)(35):26-37.
- (30) Westenberg HG, Fineberg NA, Denys D. Neurobiology of obsessive-compulsive disorder: serotonin and beyond. CNS Spectr 2007 Feb;12(2 Suppl 3):14-27.
- (31) Santos, Ant nio Jo o Ferreira de, Macedo e, Pocinho ,Fernando Edil sio. Obsess es e compuls es  as m ltiplas faces de uma doen a. Coimbra: Quarteto,; 2000.
- (32) Gast  C. Modelos neuroanat micos y cibern ticos. In: Ruiloba J, Berrios G, editors. Estados Obsesivos Barcelona: Masson; 1995. p. 223-260.
- (33) Jin X, Costa R. Start/stop signals emerge in nigrostriatal circuits during sequence learning. Nature 2010;466:457-462.
- (34) Surmeier DJ, Ding J, Day M, Wang Z, Shen W. D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. Trends Neurosci 2007 May;30(5):228-235.
- (35) Brooks DJ. Dopaminergic action beyond its effects on motor function: imaging studies. J Neurol 2006 Aug;253 Suppl 4:IV8-15.

- (36) Perani D, Garibotto V, Gorini A, Moresco RM, Henin M, Panzacchi A, et al. In vivo PET study of 5HT(2A) serotonin and D(2) dopamine dysfunction in drug-naive obsessive-compulsive disorder. Neuroimage 2008 Aug 1;42(1):306-314.
- (37) Denys D, Zohar J, Westenberg HG. The role of dopamine in obsessive-compulsive disorder: preclinical and clinical evidence. J Clin Psychiatry 2004;65 Suppl 14:11-17.
- (38) Holden C. 'Behavioral' addictions: do they exist? Science 2001 Nov 2;294(5544):980-982.
- (39) Baumgarten HG, Grozdanovic Z. Role of serotonin in obsessive-compulsive disorder. Br J Psychiatry Suppl 1998;(35)(35):13-20.
- (40) Higgins ES, George MS. The neuroscience of clinical psychiatry: the pathophysiology of behavior and mental illness. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
- (41) Chamberlain SR, Menzies L, Hampshire A, Suckling J, Fineberg NA, del Campo N, et al. Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder and their unaffected relatives. Science 2008 Jul 18;321(5887):421-422.
- (42) Clarke HF, Walker SC, Crofts HS, Dalley JW, Robbins TW, Roberts AC. Prefrontal serotonin depletion affects reversal learning but not attentional set shifting. J Neurosci 2005 Jan 12;25(2):532-538.
- (43) Grabli D, McCairn K, Hirsch EC, Agid Y, Feger J, Francois C, et al. Behavioural disorders induced by external *globus pallidus* dysfunction in primates: I. Behavioural study. Brain 2004 Sep;127(Pt 9):2039-2054.
- (44) Fuster JM. Synopsis of function and dysfunction of the frontal lobe. Acta Psychiatr Scand Suppl 1999;395:51-57.
- (45) Fuster JM. The prefrontal cortex: anatomy, physiology, and neuropsychology of the frontal lobe. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997.
- (46) Damasio AR. The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 1996 Oct 29;351(1346):1413-1420.
- (47) Trimble MR. The soul in the brain: the cerebral basis of language, art, and belief. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2007.
- (48) Kaplan GB, Hammer RP. Brain circuitry and signaling in psychiatry: basic science and clinical implications. Washington, DC: American Psychiatric Pub.; 2002.
- (49) Pena-Garj  J, Ruip rez-Rodr guez MA, Barros-Loscertales A. The neurobiology of obsessive-compulsive disorder: new findings from functional magnetic resonance imaging (II). Rev Neurol 2010 May 1;50(9):541-550.
- (50) Zald DH, Kim SW. Anatomy and function of the orbital frontal cortex, I: anatomy, neurocircuitry; and obsessive-compulsive disorder. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1996 Spring;8(2):125-138.
- (51) Zald DH, Kim SW. Anatomy and function of the orbital frontal cortex, II: Function and relevance to obsessive-compulsive disorder. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1996 Summer;8(3):249-261.
- (52) Dam sio A, Segurado MG, Vicente D. O erro de Descartes - emo  o, raz  o e c rebro humano. 3a ed ed. Mem Martins: Europa-Am rica,; 1995.
- (53) Floden D, Vallesi A, Stuss DT. Task context and frontal lobe activation in the Stroop task. J Cogn Neurosci 2011 Apr;23(4):867-879.
- (54) Damasio AR, Damasio H, Christen Y. Neurobiology of decision-making. Berlin ; New York: Springer; 1996.
- (55) Goldman-Rakic PS. Working memory dysfunction in schizophrenia. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1994 Fall;6(4):348-357.
- (56) Marsden CD, Deecke L, Freund HJ, Hallett M, Passingham RE, Shibasaki H, et al. The functions of the supplementary motor area. Summary of a workshop. Adv Neurol 1996;70:477-487.
- (57) Nachev P, Kennard C, Husain M. Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. Nat Rev Neurosci 2008 Nov;9(11):856-869.
- (58) Guehl D, Cuny E, Ghorayeb I, Michelet T, Bioulac B, Burbaud P. Primate models of dystonia. Prog Neurobiol 2009 Feb;87(2):118-131.

- (59) Marsden CD, Obeso JA, Zarranz JJ, Lang AE. The anatomical basis of symptomatic hemidystonia. *Brain* 1985 Jun;108 ( Pt 2):463-483.
- (60) Bhatia KP, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man. *Brain* 1994 Aug;117 ( Pt 4):859-876.
- (61) Lee MS, Rinne JO, Ceballos-Baumann A, Thompson PD, Marsden CD. Dystonia after head trauma. *Neurology* 1994 Aug;44(8):1374-1378.
- (62) Schneider S, Feifel E, Ott D, Schumacher M, Lucking CH, Deuschl G. Prolonged MRI T2 times of the lentiform nucleus in idiopathic spasmodic torticollis. *Neurology* 1994 May;44(5):846-850.
- (63) Draganski B, Schneider SA, Fiorio M, Kloppel S, Gambarin M, Tinazzi M, et al. Genotype-phenotype interactions in primary dystonias revealed by differential changes in brain structure. *Neuroimage* 2009 Oct 1;47(4):1141-1147.
- (64) Delmaire C, Vidailhet M, Wassermann D, Descoteaux M, Valabregue R, Bourdain F, et al. Diffusion abnormalities in the primary sensorimotor pathways in writer's cramp. *Arch Neurol* 2009 Apr;66(4):502-508.
- (65) Asanuma K, Carbon-Correll M, Eidelberg D. Neuroimaging in human dystonia. *J Med Invest* 2005 Nov;52 Suppl:272-279.
- (66) Hallett M. Pathophysiology of dystonia. *J Neural Transm* 2006;70:485-488.
- (67) Lang AE, Garnett ES, Firnau G, Nahmias C, Talalla A. Positron tomography in dystonia. *Adv Neurol* 1988;50:249-253.
- (68) Karbe H, Holthoff VA, Rudolf J, Herholz K, Heiss WD. Positron emission tomography demonstrates frontal cortex and basal ganglia hypometabolism in dystonia. *Neurology* 1992 Aug;42(8):1540-1544.
- (69) Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, Warner T, Playford ED, Marsden CD, Brooks DJ. Overactive prefrontal and underactive motor cortical areas in idiopathic dystonia. *Ann Neurol* 1995 Mar;37(3):363-372.
- (70) Chase TN, Tamminga CA, Burrows H. Positron emission tomographic studies of regional cerebral glucose metabolism in idiopathic dystonia. *Adv Neurol* 1988;50:237-241.
- (71) Otsuka M, Ichiya Y, Shima F, Kuwabara Y, Sasaki M, Fukumura T, et al. Increased striatal 18F-dopa uptake and normal glucose metabolism in idiopathic dystonia syndrome. *J Neurol Sci* 1992 Sep;111(2):195-199.
- (72) Meunier S, Lehericy S, Garnero L, Vidailhet M. Dystonia: lessons from brain mapping. *Neuroscientist* 2003 Feb;9(1):76-81.
- (73) Galardi G, Perani D, Grassi F, Bressi S, Amadio S, Antoni M, et al. Basal ganglia and thalamo-cortical hypermetabolism in patients with spasmodic torticollis. *Acta Neurol Scand* 1996 Sep;94(3):172-176.
- (74) Magyar-Lehmann S, Antonini A, Roelcke U, Maguire RP, Missimer J, Meyer M, et al. Cerebral glucose metabolism in patients with spasmodic torticollis. *Mov Disord* 1997 Sep;12(5):704-708.
- (75) Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T, Dhawan V, Spetsieris P, Przedborski S, et al. The metabolic topography of idiopathic torsion dystonia. *Brain* 1995 Dec;118 ( Pt 6):1473-1484.
- (76) Ceballos-Baumann AO, Sheean G, Passingham RE, Marsden CD, Brooks DJ. Botulinum toxin does not reverse the cortical dysfunction associated with writer's cramp. A PET study. *Brain* 1997 Apr;120 ( Pt 4):571-582.
- (77) Schmidt KE, Linden DE, Goebel R, Zanella FE, Lanfermann H, Zubcov AA. Striatal activation during blepharospasm revealed by fMRI. *Neurology* 2003 Jun 10;60(11):1738-1743.
- (78) Blood AJ, Flaherty AW, Choi JK, Hochberg FH, Greve DN, Bonmassar G, et al. Basal ganglia activity remains elevated after movement in focal hand dystonia. *Ann Neurol* 2004 May;55(5):744-748.
- (79) Peller M, Zeuner KE, Munchau A, Quartarone A, Weiss M, Knutzen A, et al. The basal ganglia are hyperactive during the discrimination of tactile stimuli in writer's cramp. *Brain* 2006 Oct;129(Pt 10):2697-2708.
- (80) Obermann M, Yalozlu O, de Greiff A, Konczak J, Lachenmayer ML, Tumczak F, et al. Increased basal-ganglia activation performing a non-dystonia-related task in focal dystonia. *Eur J Neurol* 2008 Aug;15(8):831-838.
- (81) Vitek JL, Chockkan V, Zhang JY, Kaneoke Y, Evatt M, DeLong MR, et al. Neuronal activity in the basal ganglia in patients with generalized dystonia and hemiballismus. *Ann Neurol* 1999 Jul;46(1):22-35.

- (82) Koelman JH, Willemse RB, Bour LJ, Hilgevoord AA, Speelman JD, Ongerboer de Visser BW. Soleus H-reflex tests in dystonia. *Mov Disord* 1995 Jan;10(1):44-50.
- (83) Panizza M, Lelli S, Nilsson J, Hallett M. H-reflex recovery curve and reciprocal inhibition of H-reflex in different kinds of dystonia. *Neurology* 1990 May;40(5):824-828.
- (84) Chen RS, Tsai CH, Lu CS. Reciprocal inhibition in writer's cramp. *Mov Disord* 1995 Sep;10(5):556-561.
- (85) Valls-Sole J, Hallett M. Modulation of electromyographic activity of wrist flexor and extensor muscles in patients with writer's cramp. *Mov Disord* 1995 Nov;10(6):741-748.
- (86) Chen RS, Tsai CH, Lu CS. Reciprocal inhibition in writer's cramp. *Mov Disord* 1995 Sep;10(5):556-561.
- (87) Carella F, Ciano C, Musicco M, Scaioli V. Exteroceptive reflexes in dystonia: a study of the recovery cycle of the R2 component of the blink reflex and of the exteroceptive suppression of the contracting sternocleidomastoid muscle in blepharospasm and torticollis. *Mov Disord* 1994 Mar;9(2):183-187.
- (88) Ikoma K, Samii A, Mercuri B, Wassermann EM, Hallett M. Abnormal cortical motor excitability in dystonia. *Neurology* 1996 May;46(5):1371-1376.
- (89) Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Dileone M, Pilato F, Insola A, et al. Reduced cerebral cortex inhibition in dystonia: direct evidence in humans. *Clin Neurophysiol* 2009 Apr;120(4):834-839.
- (90) Ridding MC, Sheean G, Rothwell JC, Inzelberg R, Kujirai T. Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 Nov;59(5):493-498.
- (91) Shibasaki H, Hallett M. What is the Bereitschaftspotential? *Clin Neurophysiol* 2006 Nov;117(11):2341-2356.
- (92) Sciamanna G, Bonsi P, Tassone A, Cuomo D, Tschertner A, Viscomi MT, et al. Impaired striatal D2 receptor function leads to enhanced GABA transmission in a mouse model of DYT1 dystonia. *Neurobiol Dis* 2009 Apr;34(1):133-145.
- (93) Matsumura M, Sawaguchi T, Oishi T, Ueki K, Kubota K. Behavioral deficits induced by local injection of bicuculline and muscimol into the primate motor and premotor cortex. *J Neurophysiol* 1991 Jun;65(6):1542-1553.
- (94) Levy LM, Hallett M. Impaired brain GABA in focal dystonia. *Ann Neurol* 2002 Jan;51(1):93-101.
- (95) Vidailhet M, Grabli D, Roze E. Pathophysiology of dystonia. *Curr Opin Neurol* 2009 Aug;22(4):406-413.
- (96) Tamura Y, Ueki Y, Lin P, Vorbach S, Mima T, Kakigi R, et al. Disordered plasticity in the primary somatosensory cortex in focal hand dystonia. *Brain* 2009 Mar;132(Pt 3):749-755.
- (97) Frasson E, Priori A, Bertolasi L, Mauguiere F, Fiaschi A, Tinazzi M. Somatosensory disinhibition in dystonia. *Mov Disord* 2001 Jul;16(4):674-682.
- (98) Byl NN, Merzenich MM, Jenkins WM. A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: I. Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. *Neurology* 1996 Aug;47(2):508-520.
- (99) Placzek MR, Misbahuddin A, Chaudhuri KR, Wood NW, Bhatia KP, Warner TT. Cervical dystonia is associated with a polymorphism in the dopamine (D5) receptor gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 Aug;71(2):262-264.
- (100) Worbe Y, Baup N, Grabli D, Chaigneau M, Mounayar S, McCairn K, et al. Behavioral and movement disorders induced by local inhibitory dysfunction in primate striatum. *Cereb Cortex* 2009 Aug;19(8):1844-1856.
- (101) Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci* 2005;28:377-401.
- (102) Kreitzer AC, Malenka RC. Striatal plasticity and basal ganglia circuit function. *Neuron* 2008 Nov 26;60(4):543-554.
- (103) Kandel ER. A new intellectual framework for psychiatry. *Am J Psychiatry* 1998 Apr;155(4):457-469.
- (104) Mink JW. The Basal Ganglia and involuntary movements: impaired inhibition of competing motor patterns. *Arch Neurol* 2003 Oct;60(10):1365-1368.



- (105) Horstink CA, Praamstra P, Horstink MW, Berger HJ, Booij J, Van Royen EA. Low striatal D2 receptor binding as assessed by [123I]IBZM SPECT in patients with writer's cramp. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997 Jun;62(6):672-673.
- (106) Bak TH. Movement disorders: why movement and cognition belong together. *Nat Rev Neurol* 2011 Jan;7(1):10-12.
- (107) Ron MA. Primary focal dystonia -- a disease of brain and mind: motor and psychiatric manifestations have a common neurobiological basis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009 Oct;80(10):1059.
- (108) Kuyper DJ, Parra V, Aerts S, Okun MS, Kluger BM. Nonmotor manifestations of dystonia: a systematic review. *Mov Disord* 2011 Jun;26(7):1206-1217.
- (109) Hinse P, Leplow B, Humbert T, Lamparter U, Junge A, Emskotter T. Impairment of visuospatial function in idiopathic spasmodic torticollis. *J Neurol* 1996 Jan;243(1):29-33.
- (110) Berg D, Herrmann MJ, Muller TJ, Strik WK, Aranda D, Koenig T, et al. Cognitive response control in writer's cramp. *Eur J Neurol* 2001 Nov;8(6):587-594.
- (111) Jahanshahi M, Rowe J, Fuller R. Cognitive executive function in dystonia. *Mov Disord* 2003 Dec;18(12):1470-1481.
- (112) Taylor AE, Lang AE, Saint-Cyr JA, Riley DE, Ranawaya R. Cognitive processes in idiopathic dystonia treated with high-dose anticholinergic therapy: implications for treatment strategies. *Clin Neuropharmacol* 1991 Feb;14(1):62-77.
- (113) Scott RB, Gregory R, Wilson J, Banks S, Turner A, Parkin S, et al. Executive cognitive deficits in primary dystonia. *Mov Disord* 2003 May;18(5):539-550.
- (114) Pillon B, Ardouin C, Dujardin K, Vittini P, Pelissolo A, Cottencin O, et al. Preservation of cognitive function in dystonia treated by pallidal stimulation. *Neurology* 2006 May 23;66(10):1556-1558.
- (115) Kleiner-Fisman G, Liang GS, Moberg PJ, Ruocco AC, Hurtig HI, Baltuch GH, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation for severe idiopathic dystonia: impact on severity, neuropsychological status, and quality of life. *J Neurosurg* 2007 Jul;107(1):29-36.
- (116) Duane DD, Vermilion KJ. Cognition and affect in patients with cervical dystonia with and without tremor. *Adv Neurol* 2004;94:179-189.
- (117) Aleman GG, de Erausquin GA, Micheli F. Cognitive disturbances in primary blepharospasm. *Mov Disord* 2009 Oct 30;24(14):2112-2120.
- (118) Balas M, Peretz C, Badarny S, Scott RB, Giladi N. Neuropsychological profile of DYT1 dystonia. *Mov Disord* 2006 Dec;21(12):2073-2077.
- (119) Fiorio M, Gambarin M, Defazio G, Valente EM, Stanzani C, Moretto G, et al. Impaired body movement representation in DYT1 mutation carriers. *Clin Neurophysiol* 2008 Aug;119(8):1864-1869.
- (120) Scott RB, Gregory R, Wilson J, Banks S, Turner A, Parkin S, et al. Executive cognitive deficits in primary dystonia. *Mov Disord* 2003 May;18(5):539-550.
- (121) Duane DD. Re: Executive cognitive deficits in primary dystonia. *Mov Disord* 2004 Jan;19(1):116-7; author reply 117.
- (122) Allam N, Frank JE, Pereira C, Tomaz C. Sustained attention in cranial dystonia patients treated with botulinum toxin. *Acta Neurol Scand* 2007 Sep;116(3):196-200.
- (123) Grafman J, Cohen LG, Hallett M. Is focal hand dystonia associated with psychopathology? *Mov Disord* 1991;6(1):29-35.
- (124) Gundel H, Busch R, Ceballos-Baumann A, Seifert E. Psychiatric comorbidity in patients with spasmodic dysphonia: a controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 Dec;78(12):1398-1400.
- (125) Gundel H, Wolf A, Xidara V, Busch R, Ceballos-Baumann AO. Social phobia in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 Oct;71(4):499-504.
- (126) Gundel H, Wolf A, Xidara V, Busch R, Ladwig KH, Jacobi F, et al. High psychiatric comorbidity in spasmodic torticollis: a controlled study. *J Nerv Ment Dis* 2003 Jul;191(7):465-473.

- (127) Jabusch HC, Muller SV, Altenmuller E. Anxiety in musicians with focal dystonia and those with chronic pain. *Mov Disord* 2004 Oct;19(10):1169-1175.
- (128) Jahanshahi M, Marsden CD. Psychological functioning before and after treatment of torticollis with botulinum toxin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992 Mar;55(3):229-231.
- (129) Jahanshahi M, Marsden CD. Depression in torticollis: a controlled study. *Psychol Med* 1988 Nov;18(4):925-933.
- (130) Moraru E, Schnider P, Wimmer A, Wenzel T, Birner P, Griengl H, et al. Relation between depression and anxiety in dystonic patients: implications for clinical management. *Depress Anxiety* 2002;16(3):100-103.
- (131) Muller J, Kemmler G, Wissel J, Schneider A, Voller B, Grossmann J, et al. The impact of blepharospasm and cervical dystonia on health-related quality of life and depression. *J Neurol* 2002 Jul;249(7):842-846.
- (132) Schnider P, Wenzel T, Müller C, Wimmer A, Auff E. Psychiatric disorder in patients with torticollis or blepharospasm. *Mov Disord* 1994;9(Supplement 1):37.
- (133) Wenzel T, Schnider P, Wimmer A, Steinhoff N, Moraru E, Auff E. Psychiatric comorbidity in patients with spasmodic torticollis. *J Psychosom Res* 1998 Jun;44(6):687-690.
- (134) Jahanshahi M. Psychosocial factors and depression in torticollis. *J Psychosom Res* 1991;35(4-5):493-507.
- (135) Matthews WB, Beasley P, Parry-Jones W, Garland G. Spasmodic torticollis: a combined clinical study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1978 Jun;41(6):485-492.
- (136) Scheidt CE, Rayki O, Nickel T, Heinen F, Wissel J, Poewe W, et al. Psychosomatic aspects of idiopathic spasmodic torticollis. Results of a multicenter study. *Psychother Psychosom Med Psychol* 1998 Jan;48(1):1-12.
- (137) Cockburn JJ. Spasmodic torticollis: a psychogenic condition? *J Psychosom Res* 1971 Dec;15(4):471-477.
- (138) Skorzewska A, Lal S. Spasmodic torticollis and phobic neurosis. *Neuropsychobiology* 1990 -1991;24(1):8-11.
- (139) Bhatia KP, Quinn NP, Marsden CD. Clinical features and natural history of axial predominant adult onset primary dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997 Dec;63(6):788-791.
- (140) Choppy-Jacolin M, Ferrey G, Demaria C. A psychometric study of 34 patients afflicted with spasmodic torticollis. *Acta Neurol Scand* 1977 Jun;55(6):483-492.
- (141) Scheidt CE, Schuller B, Rayki O, Kommerell G, Deuschl G. Relative absence of psychopathology in benign essential blepharospasm and hemifacial spasm. *Neurology* 1996 Jul;47(1):43-45.
- (142) Harrington RC, Wieck A, Marks IM, Marsden CD. Writer's cramp: not associated with anxiety. *Mov Disord* 1988;3(3):195-200.
- (143) Lencer R, Steinlechner S, Stahlberg J, Rehling H, Orth M, Baeumer T, et al. Primary focal dystonia: evidence for distinct neuropsychiatric and personality profiles. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009 Oct;80(10):1176-1179.
- (144) Fabbrini G, Berardelli I, Moretti G, Pasquini M, Bloise M, Colosimo C, et al. Psychiatric disorders in adult-onset focal dystonia: a case-control study. *Mov Disord* 2010 Mar 15;25(4):459-465.
- (145) Wenzel T, Schnider P, Griengl H, Birner P, Nepp J, Auff E. Psychiatric disorders in patients with blepharospasm - a reactive pattern? *J Psychosom Res* 2000 Jun;48(6):589-591.
- (146) Lauterbach EC, Freeman A, Vogel RL. Differential DSM-III psychiatric disorder prevalence profiles in dystonia and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004 Winter;16(1):29-36.
- (147) Ozel-Kizil ET, Akbostanci MC, Ozguven HD, Atbasoglu EC. Secondary social anxiety in hyperkinesias. *Mov Disord* 2008 Apr 15;23(5):641-645.
- (148) Lewis L, Butler A, Jahanshahi M. Depression in focal, segmental and generalized dystonia. *J Neurol* 2008 Nov;255(11):1750-1755.
- (149) Soeder A, Kluger BM, Okun MS, Garvan CW, Soeder T, Jacobson CE, et al. Mood and energy determinants of quality of life in dystonia. *J Neurol* 2009 Jun;256(6):996-1001.
- (150) Windgassen K, Ludolph A. Psychiatric aspects of writer's cramp. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1991;241(3):170-176.

- (151) Naber D, Weinberger DR, Bullinger M, Polsby M, Chase TN. Personality variables, neurological and psychopathological symptoms in patients suffering from spasmodic torticollis. *Compr Psychiatry* 1988 Mar-Apr;29(2):182-187.
- (152) Broocks A, Thiel A, Angerstein D, Dressler D. Higher prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with blepharospasm than in patients with hemifacial spasm. *Am J Psychiatry* 1998 Apr;155(4):555-557.
- (153) Prince M. Practical psychiatric epidemiology. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2003.
- (154) Ford T. Introduction to epidemiological study designs. In: Prince M, editor. *Practical Psychiatric Epidemiology*: Oxford University Press; 2003.
- (155) Abramowitz JS, Taylor S, McKay D. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 2009 Aug 8;374(9688):491-499.
- (156) Bebbington PE. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;(35)(35):2-6.
- (157) Torres AR, Prince MJ, Bebbington PE, Bhugra D, Brugha TS, Farrell M, et al. Obsessive-compulsive disorder: prevalence, comorbidity, impact, and help-seeking in the British National Psychiatric Morbidity Survey of 2000. *Am J Psychiatry* 2006 Nov;163(11):1978-1985.
- (158) Bradshaw JL. Developmental disorders of the frontostriatal system: neuropsychological, neuropsychiatric, and evolutionary perspectives. East Sussex; Philadelphia, Pa.: Psychology Press Ltd.; Taylor & Francis Inc.; 2001.
- (159) Grabe HJ, Meyer C, Hapke U, Rumpf HJ, Freyberger HJ, Dilling H, et al. Lifetime-comorbidity of obsessive-compulsive disorder and subclinical obsessive-compulsive disorder in Northern Germany. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2001 Jun;251(3):130-135.
- (160) Nelson E, Rice J. Stability of diagnosis of obsessive-compulsive disorder in the Epidemiologic Catchment Area study. *Am J Psychiatry* 1997 Jun;154(6):826-831.
- (161) Skoog G, Skoog I. A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder [see commetns. *Arch Gen Psychiatry* 1999 Feb;56(2):121-127.
- (162) Salkovskis PM. Obsessive-compulsive disorder is uncommon but associated with high levels of comorbid neuroses, impaired function and increased suicidal acts in people in the UK. *Evid Based Ment Health* 2007 Aug;10(3):93.
- (163) Hollander E, Braun A, Simeon D. Should OCD leave the anxiety disorders in DSM-V? The case for obsessive compulsive-related disorders. *Depress Anxiety* 2008;25(4):317-329.
- (164) Stein DJ. Is disorder X in category or spectrum Y? General considerations and application to the relationship between obsessive-compulsive disorder and anxiety disorders. *Depress Anxiety* 2008;25(4):330-335.
- (165) Fineberg NA, Sharma P, Sivakumaran T, Sahakian B, Chamberlain SR. Does obsessive-compulsive personality disorder belong within the obsessive-compulsive spectrum? *CNS Spectr* 2007 Jun;12(6):467-482.
- (166) Fineberg NA, Potenza MN, Chamberlain SR, Berlin HA, Menzies L, Bechara A, et al. Probing compulsive and impulsive behaviors, from animal models to endophenotypes: a narrative review. *Neuropsychopharmacology* 2010 Feb;35(3):591-604.
- (167) Vallejo J. Clínica de los transtornos obsesivo-compulsivos. In: Ruiloba J, Berrios G, editors. *Estados Obsesivos* Barcelona: Masson; 1995. p. 27-54.
- (168) Denys D. Obsessionality & compulsivity: a phenomenology of obsessive-compulsive disorder. *Philos Ethics Humanit Med* 2011 Feb 1;6:3.
- (169) Feusner JD, Hembacher E, Phillips KA. The mouse who couldn't stop washing: pathologic grooming in animals and humans. *CNS Spectr* 2009 Sep;14(9):503-513.
- (170) Burchard J. *Lehrbuch systematischen Psychopathologie*. Stuttgart-New York: Schattauer; 1980.
- (171) Brüne M. Textbook of evolutionary psychiatry: the origins of psychopathology. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2008.
- (172) Rapoport JL. Recent advances in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1991 Aug;5(1):1-10.
- (173) Hamilton E. The Greek way to western civilization. New York: New American Library; 1948.

- (174) Mataix-Cols D, Rosario-Campos MC, Leckman JF. A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2005 Feb;162(2):228-238.
- (175) Landeros-Weisenberger A, Bloch MH, Kelmendi B, Wegner R, Nudel J, Dombrowski P, et al. Dimensional predictors of response to SRI pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord* 2010 Feb;121(1-2):175-179.
- (176) Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Rosario MC, Pittenger C, Leckman JF. Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2008 Dec;165(12):1532-1542.
- (177) Mataix-Cols D, Rauch SL, Baer L, Eisen JL, Shera DM, Goodman WK, et al. Symptom stability in adult obsessive-compulsive disorder: data from a naturalistic two-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 2002 Feb;159(2):263-268.
- (178) Mataix-Cols D, Rauch SL, Manzo PA, Jenike MA, Baer L. Use of factor-analyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1999 Sep;156(9):1409-1416.
- (179) Miguel EC, do Rosario-Campos MC, Shavitt RG, Hounie AG, Mercadante MT. **The tic-related obsessive-compulsive disorder phenotype and treatment implications.** *Adv Neurol* 2001;85:43-55.
- (180) Gilbert AR, Akkal D, Almeida JR, Mataix-Cols D, Kalas C, Devlin B, et al. Neural correlates of symptom dimensions in pediatric obsessive-compulsive disorder: a functional magnetic resonance imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009 Sep;48(9):936-944.
- (181) Cavallini MC, Di Bella D, Siliprandi F, Malchiodi F, Bellodi L. Exploratory factor analysis of obsessive-compulsive patients and association with 5-HTTLPR polymorphism. *Am J Med Genet* 2002 Apr 8;114(3):347-353.
- (182) Zhang H, Leckman JF, Pauls DL, Tsai CP, Kidd KK, Campos MR, et al. Genomewide scan of hoarding in sib pairs in which both sibs have Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet* 2002 Apr;70(4):896-904.
- (183) Schilder P. The organic background of obsessions and compulsions. *Am J Psychiatry* 1938;94:1397-1414.
- (184) Insel TR. Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992 Sep;49(9):739-744.
- (185) McGuire PK. The brain in obsessive-compulsive disorder. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 Nov;59(5):457-459.
- (186) Saba PR, Dastur K, Keshavan MS, Katerji MA. Obsessive-compulsive disorder, Tourette's syndrome, and basal ganglia pathology on MRI. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998 Winter;10(1):116-117.
- (187) Berthier ML, Kulisevsky J, Gironell A, Heras JA. Obsessive-compulsive disorder associated with brain lesions: clinical phenomenology, cognitive function, and anatomic correlates. *Neurology* 1996 Aug;47(2):353-361.
- (188) Chacko RC, Corbin MA, Harper RG. Acquired obsessive-compulsive disorder associated with basal ganglia lesions. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000 Spring;12(2):269-272.
- (189) Mahendran R. Obsessive compulsive disorder following left middle cerebral artery infarct. *Singapore Med J* 2000 Oct;41(10):498-499.
- (190) Maia A, Barbosa E, Menezes P, Filho E. Relationship between obsessive-compulsive disorders and diseases affecting primarily the basal ganglia. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo* 1999;54(6):213-221.
- (191) Daniele A, Bartolomeo P, Cassetta E, Bentivoglio AR, Gainotti G, Albanese A, et al. Obsessive-compulsive behaviour and cognitive impairment in a parkinsonian patient after left putaminal lesion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997 Mar;62(3):288-289.
- (192) Swedo S, Snider L. The neurobiology and treatment of obsessive-compulsive disorder. In: Charney D, Nestler E, editors. *Neurobiology of Mental Illness*: Oxford University Press; 2004. p. 628-638.
- (193) Alegret M, Junque C, Valldeoriola F, Vendrell P, Martí MJ, Tolosa E. Obsessive-compulsive symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 Mar;70(3):394-396.
- (194) Sharma P, Gupta N. Obsessive-compulsive phenomenon and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002 Mar;72(3):420-421.



- (195) Swedo SE, Rapoport JL, Cheslow DL, Leonard HL, Ayoub EM, Hosier DM, et al. High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. *Am J Psychiatry* 1989 Feb;146(2):246-249.
- (196) Swedo SE. Sydenham's chorea. A model for childhood autoimmune neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1994 Dec 14;272(22):1788-1791.
- (197) Swedo SE, Leonard HL, Schapiro MB, Casey BJ, Mannheim GB, Lenane MC, et al. Sydenham's chorea: physical and psychological symptoms of St Vitus dance. *Pediatrics* 1993 Apr;91(4):706-713.
- (198) Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, et al. Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 1998 Feb;155(2):264-271.
- (199) Swedo SE, Leonard HL, Kiessling LS. Speculations on antineuronal antibody-mediated neuropsychiatric disorders of childhood. *Pediatrics* 1994 Feb;93(2):323-326.
- (200) Kiessling LS, Marcotte AC, Culpepper L. Antineuronal antibodies in movement disorders. *Pediatrics* 1993 Jul;92(1):39-43.
- (201) Scicutella A. Late-life obsessive-compulsive disorder and Huntington's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000 Spring;12(2):288-289.
- (202) Price RA, Kidd KK, Cohen DJ, Pauls DL, Leckman JF. A twin study of Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 1985 Aug;42(8):815-820.
- (203) Jankovic J. Tourette's Syndrome. *N Engl J Med* 2001;345(16):1184.
- (204) Singer HS. Current issues in Tourette syndrome. *Mov Disord* 2000 Nov;15(6):1051-1063.
- (205) Behar D, Rapoport JL, Berg CJ, Denckla MB, Mann L, Cox C, et al. Computerized tomography and neuropsychological test measures in adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1984 Mar;141(3):363-369.
- (206) Rosenberg DR, Keshavan MS, O'Hearn KM, Dick EL, Bagwell WW, Seymour AB, et al. Frontostriatal measurement in treatment-naïve children with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997 Sep;54(9):824-830.
- (207) Szeszko PR, Robinson D, Alvir JM, Bilder RM, Lencz T, Ashtari M, et al. Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999 Oct;56(10):913-919.
- (208) Garber HJ, Ananth JV, Chiu LC, Griswold VJ, Oldendorf WH. Nuclear magnetic resonance study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1989 Aug;146(8):1001-1005.
- (209) Swedo SE, Schapiro MB, Grady CL, Cheslow DL, Leonard HL, Kumar A, et al. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989 Jun;46(6):518-523.
- (210) Menzies L, Achard S, Chamberlain SR, Fineberg N, Chen CH, del Campo N, et al. Neurocognitive endophenotypes of obsessive-compulsive disorder. *Brain* 2007 Dec;130(Pt 12):3223-3236.
- (211) Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32(3):525-549.
- (212) van den Heuvel OA, Remijnse PL, Mataix-Cols D, Vrenken H, Groenewegen HJ, Uylings HB, et al. The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain* 2009 Apr;132(Pt 4):853-868.
- (213) Valente AA, Jr, Miguel EC, Castro CC, Amaro E, Jr, Duran FL, Buchpiguel CA, et al. Regional gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *Biol Psychiatry* 2005 Sep 15;58(6):479-487.
- (214) Gilbert AR, Mataix-Cols D, Almeida JR, Lawrence N, Nutche J, Diwadkar V, et al. Brain structure and symptom dimension relationships in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *J Affect Disord* 2008 Jul;109(1-2):117-126.
- (215) Soriano-Mas C, Pujol J, Alonso P, Cardoner N, Menchon JM, Harrison BJ, et al. Identifying patients with obsessive-compulsive disorder using whole-brain anatomy. *Neuroimage* 2007 Apr 15;35(3):1028-1037.

- (216) Pujol J, Soriano-Mas C, Alonso P, Cardoner N, Menchon JM, Deus J, et al. Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004 Jul;61(7):720-730.
- (217) Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B, Tignol J, Bioulac B, Allard M, et al. Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2009 Jan 1;65(1):75-83.
- (218) Menzies L, Williams GB, Chamberlain SR, Ooi C, Fineberg N, Suckling J, et al. White matter abnormalities in patients with obsessive-compulsive disorder and their first-degree relatives. *Am J Psychiatry* 2008 Oct;165(10):1308-1315.
- (219) Cannistraro PA, Makris N, Howard JD, Wedig MM, Hodge SM, Wilhelm S, et al. A diffusion tensor imaging study of white matter in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 2007;24(6):440-446.
- (220) Nakamae T, Narumoto J, Shibata K, Matsumoto R, Kitabayashi Y, Yoshida T, et al. Alteration of fractional anisotropy and apparent diffusion coefficient in obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008 Jul 1;32(5):1221-1226.
- (221) Szeszko PR, Ardekani BA, Ashtari M, Malhotra AK, Robinson DG, Bilder RM, et al. White matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 2005 Jul;62(7):782-790.
- (222) Garibotto V, Scifo P, Gorini A, Alonso CR, Brambati S, Bellodi L, et al. Disorganization of anatomical connectivity in obsessive compulsive disorder: a multi-parameter diffusion tensor imaging study in a subpopulation of patients. *Neurobiol Dis* 2010 Feb;37(2):468-476.
- (223) Russell A, Cortese B, Lorch E, Ivey J, Banerjee SP, Moore GJ, et al. Localized functional neurochemical marker abnormalities in dorsolateral prefrontal cortex in pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2003;13 Suppl 1:S31-8.
- (224) Rauch SL, Savage CR, Alpert NM, Miguel EC, Baer L, Breiter HC, et al. A positron emission tomographic study of simple phobic symptom provocation. *Arch Gen Psychiatry* 1995 Jan;52(1):20-28.
- (225) Baxter LR, Jr, Schwartz JM, Mazziotta JC, Phelps ME, Pahl JJ, Guze BH, et al. Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988 Dec;145(12):1560-1563.
- (226) Swedo SE, Pietrini P, Leonard HL, Schapiro MB, Rettew DC, Goldberger EL, et al. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. Revisualization during pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 1992 Sep;49(9):690-694.
- (227) Machlin SR, Harris GJ, Pearlson GD, Hoehn-Saric R, Jeffery P, Camargo EE. Elevated medial-frontal cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients: a SPECT study. *Am J Psychiatry* 1991 Sep;148(9):1240-1242.
- (228) Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2004 Nov 15;132(1):69-79.
- (229) Benkelfat C, Nordahl TE, Semple WE, King AC, Murphy DL, Cohen RM. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. Patients treated with clomipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1990 Sep;47(9):840-848.
- (230) Baxter LR, Jr, Schwartz JM, Bergman KS, Szuba MP, Guze BH, Mazziotta JC, et al. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992 Sep;49(9):681-689.
- (231) Baxter LR, Jr, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Schwartz JM, Selin CE. Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 1987 Mar;44(3):211-218.
- (232) Hoehn-Saric R, Pearlson GD, Harris GJ, Machlin SR, Camargo EE. Effects of fluoxetine on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients. *Am J Psychiatry* 1991 Sep;148(9):1243-1245.
- (233) Schwartz JM. Neuroanatomical aspects of cognitive-behavioural therapy response in obsessive-compulsive disorder. An evolving perspective on brain and behaviour. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;(35)(35):38-44.
- (234) Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B, Cuny E, Tignol J, Bioulac B, et al. Provocation of obsessive-compulsive symptoms: a quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies. *J Psychiatry Neurosci* 2008 Sep;33(5):405-412.



- (235) Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HC, Savage CR, et al. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1994 Jan;51(1):62-70.
- (236) McGuire PK, Bench CJ, Frith CD, Marks IM, Frackowiak RS, Dolan RJ. Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *Br J Psychiatry* 1994 Apr;164(4):459-468.
- (237) van den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ, Cath DC, van Balkom AJ, van Hartkamp J, et al. Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005 Mar;62(3):301-309.
- (238) Ursu S, Stenger VA, Shear MK, Jones MR, Carter CS. Overactive action monitoring in obsessive-compulsive disorder: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Psychol Sci* 2003 Jul;14(4):347-353.
- (239) Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML. Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004 Jun;61(6):564-576.
- (240) Lawrence NS, An SK, Mataix-Cols D, Ruths F, Speckens A, Phillips ML. Neural responses to facial expressions of disgust but not fear are modulated by washing symptoms in OCD. *Biol Psychiatry* 2007 May 1;61(9):1072-1080.
- (241) Phillips ML, Marks IM, Senior C, Lythgoe D, O'Dwyer AM, Meehan O, et al. A differential neural response in obsessive-compulsive disorder patients with washing compared with checking symptoms to disgust. *Psychol Med* 2000 Sep;30(5):1037-1050.
- (242) Rauch SL, Dougherty D, Shin LM. Neural correlates of factor-analyzed OCD symptom dimensions: a PET study. *CNS Spectr* 1998;3:37-43.
- (243) Mataix-Cols D, Alonso P, Hernandez R, Deckersbach T, Savage CR, Manuel Menchon J, et al. Relation of neurological soft signs to nonverbal memory performance in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003 Sep;25(6):842-851.
- (244) Freyer T, Kloppel S, Tuscher O, Kordon A, Zurowski B, Kuelz AK, et al. Frontostriatal activation in patients with obsessive-compulsive disorder before and after cognitive behavioral therapy. *Psychol Med* 2011 Jan;41(1):207-216.
- (245) Rotge JY, Langbour N, Jaafari N, Guehl D, Bioulac B, Aouizerate B, et al. Anatomical alterations and symptom-related functional activity in obsessive-compulsive disorder are correlated in the lateral orbitofrontal cortex. *Biol Psychiatry* 2010 Apr 1;67(7):e37-8.
- (246) Guehl D, Benazzouz A, Aouizerate B, Cuny E, Rotge JY, Rougier A, et al. Neuronal correlates of obsessions in the caudate nucleus. *Biol Psychiatry* 2008 Mar 15;63(6):557-562.
- (247) el Mansari M, Bouchard C, Blier P. Alteration of serotonin release in the guinea pig orbito-frontal cortex by selective serotonin reuptake inhibitors. Relevance to treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1995 Oct;13(2):117-127.
- (248) Hesse S, Muller U, Lincke T, Barthel H, Villmann T, Angermeyer MC, et al. Serotonin and dopamine transporter imaging in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2005 Oct 30;140(1):63-72.
- (249) Voon V. Repetition, repetition, and repetition: compulsive and punning behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004 Apr;19(4):367-370.
- (250) Kurlan R. Disabling repetitive behaviors in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2004 Apr;19(4):433-437.
- (251) Ceccherini-Nelli A, Guazzelli M. Treatment of refractory OCD with the dopamine agonist bromocriptine. *J Clin Psychiatry* 1994 Sep;55(9):415-416.
- (252) Lykouras L, Alevizos B, Michalopoulou P, Rabavilas A. Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003 May;27(3):333-346.
- (253) Wang L, Simpson HB, Dulawa SC. Assessing the validity of current mouse genetic models of obsessive-compulsive disorder. *Behav Pharmacol* 2009 Mar;20(2):119-133.

- (254) Ting JT, Feng G. Glutamatergic Synaptic Dysfunction and Obsessive-Compulsive Disorder. *Curr Chem Genomics* 2008 Jan 1;2:62-75.
- (255) Nicolini H, Arnold P, Nestadt G, Lanzagorta N, Kennedy JL. Overview of genetics and obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2009 Nov 30;170(1):7-14.
- (256) Samuels JF. Recent advances in the genetics of obsessive-compulsive disorder. *Curr Psychiatry Rep* 2009 Aug;11(4):277-282.
- (257) Welch JM, Lu J, Rodriguiz RM, Trotta NC, Peca J, Ding JD, et al. Cortico-striatal synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice. *Nature* 2007 Aug 23;448(7156):894-900.
- (258) Eddy KT, Dutra L, Bradley R, Westen D. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy and pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Clin Psychol Rev* 2004 Dec;24(8):1011-1030.
- (259) Landeros-Weisenberger A, Bloch MH, Kelmendi B, Wegner R, Nudel J, Dombrowski P, et al. Dimensional predictors of response to SRI pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord* 2010 Feb;121(1-2):175-179.
- (260) Hounie A, Brotto S, Diniz J, Chacon P, Miguel E. Transtorno obsessivo-compulsivo: possíveis subtipos. *Rev Bras Psiquiatr* 2001;23(Suppl II):13-16.
- (261) Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, et al. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 2008 Nov 13;359(20):2121-2134.
- (262) Lakhan SE, Callaway E. Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder and treatment-resistant depression: systematic review. *BMC Res Notes* 2010 Mar 4;3:60.
- (263) Blom RM, Figee M, Vulink N, Denys D. Update on repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: different targets. *Curr Psychiatry Rep* 2011 Aug;13(4):289-294.
- (264) Kuelz AK, Hohagen F, Voderholzer U. Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review. *Biol Psychol* 2004 Feb;65(3):185-236.
- (265) Page LA, Rubia K, Deeley Q, Daly E, Toal F, Mataix-Cols D, et al. A functional magnetic resonance imaging study of inhibitory control in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2009 Dec 30;174(3):202-209.
- (266) Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA, Robbins TW, Sahakian BJ. The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neurosci Biobehav Rev* 2005 May;29(3):399-419.
- (267) Hollander E, Schiffman E, Cohen B, Rivera-Stein MA, Rosen W, Gorman JM, et al. Signs of central nervous system dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990 Jan;47(1):27-32.
- (268) Rapoport J, Elkins R, Langer DH, Sceery W, Buchsbaum MS, Gillin JC, et al. Childhood obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1981 Dec;138(12):1545-1554.
- (269) Kant R, Smith-Seemiller L, Duffy JD. Obsessive-compulsive disorder after closed head injury: review of literature and report of four cases. *Brain Inj* 1996 Jan;10(1):55-63.
- (270) Remijnse PL, Nielen MM, van Balkom AJ, Cath DC, van Oppen P, Uylings HB, et al. Reduced orbito-frontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006 Nov;63(11):1225-1236.
- (271) Okasha A, Rafaat M, Mahallawy N, El Nahas G, El Dawla AS, Sayed M, et al. Cognitive dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2000 Apr;101(4):281-285.
- (272) Lucey JV, Burness CE, Costa DC, Gacinovic S, Pilowsky LS, Ell PJ, et al. Wisconsin Card Sorting Task (WCST) errors and cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Br J Med Psychol* 1997 Dec;70 ( Pt 4)(Pt 4):403-411.
- (273) Bannon S, Gonsalvez CJ, Croft RJ, Boyce PM. Executive functions in obsessive-compulsive disorder: state or trait deficits? *Aust N Z J Psychiatry* 2006 Nov-Dec;40(11-12):1031-1038.
- (274) Chamberlain SR, Fineberg NA, Menzies LA, Blackwell AD, Bullmore ET, Robbins TW, et al. Impaired cognitive flexibility and motor inhibition in unaffected first-degree relatives of patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2007 Feb;164(2):335-338.

- (275) Chamberlain SR, Fineberg NA, Blackwell AD, Clark L, Robbins TW, Sahakian BJ. A neuropsychological comparison of obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Neuropsychologia* 2007 Mar 2;45(4):654-662.
- (276) Chamberlain SR, Fineberg NA, Blackwell AD, Robbins TW, Sahakian BJ. Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Am J Psychiatry* 2006 Jul;163(7):1282-1284.
- (277) Gu BM, Park JY, Kang DH, Lee SJ, Yoo SY, Jo HJ, et al. Neural correlates of cognitive inflexibility during task-switching in obsessive-compulsive disorder. *Brain* 2008 Jan;131(Pt 1):155-164.
- (278) Delorme R, Gousse V, Roy I, Trandafir A, Mathieu F, Mouren-Simeoni MC, et al. Shared executive dysfunctions in unaffected relatives of patients with autism and obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 2007 Jan;22(1):32-38.
- (279) Martinot JL, Allilaire JF, Mazoyer BM, Hantouche E, Huret JD, Legaut-Demare F, et al. Obsessive-compulsive disorder: a clinical, neuropsychological and positron emission tomography study. *Acta Psychiatr Scand* 1990 Sep;82(3):233-242.
- (280) Roth RM, Saykin AJ, Flashman LA, Pixley HS, West JD, Mamourian AC. Event-related functional magnetic resonance imaging of response inhibition in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2007 Oct 15;62(8):901-909.
- (281) Maltby N, Tolin DF, Worhunsky P, O'Keefe TM, Kiehl KA. Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 2005 Jan 15;24(2):495-503.
- (282) van der Wee NJ, Ramsey NF, Jansma JM, Denys DA, van Megen HJ, Westenberg HM, et al. Spatial working memory deficits in obsessive compulsive disorder are associated with excessive engagement of the medial frontal cortex. *Neuroimage* 2003 Dec;20(4):2271-2280.
- (283) Nakao T, Nakagawa A, Nakatani E, Nabeyama M, Sanematsu H, Yoshiura T, et al. Working memory dysfunction in obsessive-compulsive disorder: a neuropsychological and functional MRI study. *J Psychiatr Res* 2009 May;43(8):784-791.
- (284) Greenberg BD, Ziemann U, Cora-Locatelli G, Harmon A, Murphy DL, Keel JC, et al. Altered cortical excitability in obsessive-compulsive disorder. *Neurology* 2000 Jan 11;54(1):142-147.
- (285) Modell JG, Mountz JM, Curtis GC, Greden JF. Neurophysiologic dysfunction in basal ganglia/limbic striatal and thalamocortical circuits as a pathogenetic mechanism of obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1989 Winter;1(1):27-36.
- (286) Verdoux H, Jouvent R, Le Moal M. Applications des modèles animaux de psychopathologie. *Encycl Méd Chir* 1997;37-040-C-20.
- (287) Stein DJ. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 2002 Aug 3;360(9330):397-405.
- (288) Ron MA. Primary focal dystonia -- a disease of brain and mind: motor and psychiatric manifestations have a common neurobiological basis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009 Oct;80(10):1059.
- (289) Rothfeld JM. Generalized dystonia and obsessive-compulsive disorder associated with bilateral circumscribed magnetic resonance signal changes in the putamen. *J Nerv Ment Dis* 1995 Feb;183(2):113-114.
- (290) Kwak CH, Jankovic J. Tourettism and dystonia after subcortical stroke. *Mov Disord* 2002 Jul;17(4):821-825.
- (291) Lauterbach EC. Bipolar disorders, dystonia, and compulsion after dysfunction of the cerebellum, dentatorubrothalamic tract, and substantia nigra. *Biol Psychiatry* 1996 Oct 15;40(8):726-730.
- (292) Alkin T, Onur E, Ozerdem A. Co-occurrence of blepharospasm, tourettism and obsessive-compulsive symptoms during lamotrigine treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007 Aug 15;31(6):1339-1340.
- (293) Marelli C, Piacentini S, Garavaglia B, Girotti F, Albanese A. Clinical and neuropsychological correlates in two brothers with pantothenate kinase-associated neurodegeneration. *Mov Disord* 2005 Feb;20(2):208-212.
- (294) Kubota Y, Murai T, Okada T, Hayashi A, Toichi M, Sakihama M, et al. Obsessive-compulsive characteristics in patients with writer's cramp. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 Sep;71(3):413-414.

- (295) Munhoz RP, Teive HA, Della Coletta MV, Germiniani FM, Iwamoto FM, Camargo CH, et al. Frequency of obsessive and compulsive symptoms in patients with blepharospasm and hemifacial spasm. *Arq Neuropsiquiatr* 2005 Jun;63(2A):213-216.
- (296) Bihari K, Hill JL, Murphy DL. Obsessive-compulsive characteristics in patients with idiopathic spasmodic torticollis. *Psychiatry Res* 1992 Jun;42(3):267-272.
- (297) Bihari K, Pigott TA, Hill JL, Murphy DL. Blepharospasm and obsessive-compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis* 1992 Feb;180(2):130-132.
- (298) Liu CY, Yu JM, Wang NM, Chen RS, Chang HC, Li HY, et al. Emotional symptoms are secondary to the voice disorder in patients with spasmodic dysphonia. *Gen Hosp Psychiatry* 1998 Jul;20(4):255-259.
- (299) Mataix-Cols D, Fullana MA, Alonso P, Menchon JM, Vallejo J. Convergent and discriminant validity of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale Symptom Checklist. *Psychother Psychosom* 2004 May-Jun;73(3):190-196.
- (300) Cavallaro R, Galardi G, Cavallini MC, Henin M, Amodio S, Bellodi L, et al. Obsessive compulsive disorder among idiopathic focal dystonia patients: an epidemiological and family study. *Biol Psychiatry* 2002 Aug 15;52(4):356-361.
- (301) Saunders-Pullman R, Shriberg J, Heiman G, Raymond D, Wendt K, Kramer P, et al. Myoclonus dystonia: possible association with obsessive-compulsive disorder and alcohol dependence. *Neurology* 2002 Jan 22;58(2):242-245.
- (302) Marechal L, Raux G, Dumanchin C, Lefebvre G, Deslandre E, Girard C, et al. Severe myoclonus-dystonia syndrome associated with a novel epsilon-sarcoglycan gene truncating mutation. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003 May 15;119B(1):114-117.
- (303) Doheny DO, Brin MF, Morrison CE, Smith CJ, Walker RH, Abbasi S, et al. Phenotypic features of myoclonus-dystonia in three kindreds. *Neurology* 2002 Oct 22;59(8):1187-1196.
- (304) Orth M, Djarmati A, Baumer T, Winkler S, Grunewald A, Lohmann-Hedrich K, et al. Autosomal dominant myoclonus-dystonia and Tourette syndrome in a family without linkage to the SGCE gene. *Mov Disord* 2007 Oct 31;22(14):2090-2096.
- (305) Asmus F, Salih F, Hjermand LE, Ostergaard K, Munz M, Kuhn AA, et al. Myoclonus-dystonia due to genomic deletions in the epsilon-sarcoglycan gene. *Ann Neurol* 2005 Nov;58(5):792-797.
- (306) Foncke EM, Cath D, Zwinderman K, Smit J, Schmand B, Tijssen M. Is psychopathology part of the phenotypic spectrum of myoclonus-dystonia?: a study of a large Dutch M-D family. *Cogn Behav Neurol* 2009 Jun;22(2):127-133.
- (307) Heiman GA, Ottman R, Saunders-Pullman RJ, Ozelius LJ, Risch NJ, Bressman SB. Obsessive-compulsive disorder is not a clinical manifestation of the DYT1 dystonia gene. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2007 Apr 5;144(3):361-364.
- (308) de Carvalho Aguiar P, Fazzari M, Jankovic J, Ozelius LJ. Examination of the SGCE gene in Tourette syndrome patients with obsessive-compulsive disorder. *Mov Disord* 2004 Oct;19(10):1237-1238.

## II - CONTRIBUIÇÃO PESSOAL

### 1. Objectivos e hipóteses

#### 1.1. OBJECTIVOS

1. Estimar a prevalência e intensidade de morbilidade psiquiátrica numa amostra de indivíduos com distonia focal primária, e compará-la com a prevalência e intensidade da morbilidade psiquiátrica observada em indivíduos com doença neurológica periférica crónica e em indivíduos saudáveis;
2. Explorar a prevalência, intensidade e conteúdo de sintomas obsessivo-compulsivos numa amostra de indivíduos com distonia focal primária, e compará-las com a prevalência, intensidade e conteúdo de sintomas obsessivo-compulsivos em indivíduos com doença neurológica periférica crónica e indivíduos saudáveis;
3. Explorar a possível relação entre o tratamento com toxina botulínica e a prevalência e intensidade da psicopatologia presente numa amostra de indivíduos com distonia focal primária, assim como a relação entre o tratamento com toxina e a probabilidade de os doentes se manterem laboralmente activos;
4. Explorar a ocorrência, natureza e intensidade de alterações do funcionamento cognitivo numa amostra de indivíduos com distonia focal primária, e compará-las com o desempenho cognitivo de indivíduos saudáveis e de indivíduos com doença neurológica crónica periférica funcionalmente semelhante às distonias focais primárias em estudo;
5. Investigar a associação entre a gravidade da distonia focal, a intensidade da psicopatologia, e a intensidade das alterações cognitivas.

#### 1.2. HIPÓTESES

Elaborámos as hipóteses em função dos objectivos que acabamos de delinear, pelo que as exporemos pela mesma ordem:

1. A distonia focal primária está associada a uma maior prevalência e gravidade de psicopatologia obsessivo-compulsiva e de psicopatologia em geral:
  - Na distonia focal primária, a prevalência de POC e a intensidade de SOC são superiores às observadas nos dois grupos de controlo, com uma associação positiva entre a gravidade da distonia e a intensidade dos SOC;
  - A prevalência e intensidade de psicopatologia depressiva e ansiosa nos indivíduos com distonia focal primária é semelhante à observada nos indivíduos com doença neurológica periférica crónica, e superior à dos indivíduos saudáveis.

2. Os doentes tratados com toxina botulínica apresentam menos psicopatologia do que os doentes não tratados, e uma maior probabilidade de se manterem em situação laboral activa:
  - Os doentes tratados com toxina apresentam menos sintomas depressivos e de ansiedade do que os doentes não tratados, assim como um menor risco de doença mental em geral e um menor risco de inactividade laboral;
  - Os doentes tratados e não tratados não diferem quanto à gravidade da psicopatologia obsessivo-compulsiva.
3. Os doentes com distonia focal primária apresentam um desempenho cognitivo inferior ao de ambos os grupos de controlo, em todas as funções cognitivas estudadas:
  - Os doentes com distonia apresentam, em todas as provas aplicadas, um desempenho cognitivo inferior quer ao dos controlos saudáveis, quer ao dos controlos com doença crónica;
  - Existe uma associação entre a gravidade da distonia focal e a intensidade das alterações cognitivas;
  - Os doentes com distonia focal primária e POC ou SOC significativos apresentam um perfil de desempenho cognitivo diferente do encontrado nos restantes doentes com distonia focal primária.

### 2. Metodologia

#### 2.1. DESENHO E TIPOLOGIA DO ESTUDO

Estudo de tipo transversal, caso-controlo, observacional e descritivo, com objectivos puramente exploratórios

#### 2.2. POPULAÇÃO EM ESTUDO

##### 2.2.1. População-alvo

Indivíduos adultos com diagnóstico confirmado de distonia primária focal ou segmentar não-psicogénica. Dado que não existem estudos de prevalência de distonia focal ou segmentar primária em Portugal, as características sócio-demográficas da população-alvo não são conhecidas.

##### 2.2.2. População amostral

Uma vez que a distonia focal primária é um síndrome relativamente raro, pareceu-nos pouco praticável o recrutamento da amostra através do registo de casos da consulta hospitalar de doenças do movimento do Hospital de Egas Moniz. Optámos, assim, por contactar a Associação Portuguesa de Distonia, que gentilmente nos facultou o acesso à sua base de dados de doentes com distonia (esta lista, evidentemente, não inclui apenas casos de distonia primária focal ou segmentar). A Associação divulgou previamente o estudo entre os seus associados. Os potenciais participantes foram depois contactados telefonicamente pelos investigadores. Após breve exposição da natureza e objectivos do estudo, e uma vez obtido o acordo em participar, eram revistos rapidamente os critérios de inclusão



e, caso se tratasse de indivíduo elegível, procedia-se à marcação da sessão de avaliação. Procurámos recrutar pelo menos 15 indivíduos com câibra do escrivão, 15 indivíduos com blefaroespasma, e 15 indivíduos com torticollis espasmódico. O recrutamento obedeceu aos seguintes critérios:

**Critérios de inclusão:** idade igual ou superior a 18 anos completos na data do contacto telefónico; acordo em participar no estudo; distonia primária focal ou segmentar, de acordo com os critérios de Fahn e excluindo os casos de distonia psicogénica provável ou possível, de acordo com os critérios de Fahn e Williams (1,2); metabolismo do cobre sem alterações; RMN disponível, posterior ao início da distonia, sem alterações (3)

**Critérios de exclusão:** cotação no *Mini Mental State Examination* inferior ou igual a 23 (4); tratamento actual com fármacos anti-colinérgicos, antipsicóticos ou qualquer outra substância passível de originar discinesia tardia; tratamento actual com SSRIs ou antidepressivos tricíclicos ou tetracíclicos.

2.2.3. Grupos de controlo

Os doentes com distonia foram comparados não apenas com uma amostra de indivíduos saudáveis, mas também com uma amostra de indivíduos com doença neurológica periférica envolvendo os mesmos segmentos corporais afectados pela distonia e com consequências funcionais e características de cronicidade semelhantes. Seguem-se os critérios e modo de recrutamento dos dois grupos de controlo:

**Controlos doentes:** amostra de conveniência de casos sucessivos, recrutados a partir das consultas externas de Neurologia, Ortopedia/Reumatologia e Neurocirurgia do Hospital de Egas Moniz. Procurámos recrutar 15 indivíduos com espasmo hemi-facial, 15 indivíduos com neuropatia periférica da mão (síndrome do canal cárpico) e 15 indivíduos com espondilartropatia cervical e compressão radicular. Na medida do possível, procurámos recrutar indivíduos semelhantes aos incluídos no grupo de casos em termos de sexo, idade e escolaridade, embora nem sempre tenha sido possível respeitar este princípio. Com excepção dos indivíduos com espasmo hemi-facial, todos os controlos doentes tinham evidência objectiva, electrofisiológica e/ou imagiológica (RMN), da sua patologia.

**Controlos saudáveis:** voluntários recrutados através dos próprios doentes com distonia, a quem foi pedido que, se possível, trouxessem consigo um amigo ou conhecido (excluindo familiares biológicos), do mesmo sexo e com a mesma idade e escolaridade. Procurou-se desta forma minimizar as diferenças entre casos e controlos no que respeita a estas variáveis demográficas, passíveis de influenciar quer os níveis de psicopatologia, quer o desempenho neuropsicológico.

**Critérios de exclusão:** os mesmos que para os casos.

2.2.4. Amostra final

Obtivemos uma amostra final de 45 doentes com distonia focal primária (15 casos de blefaroespasma, 15 casos de distonia cervical; 15 casos de câibra do escrivão). Para os grupos de controlo foram recrutados 46 doentes (15 casos de espasmo hemifacial, 14 casos de espondilartropatia cervical e 17 casos de síndrome do canal cárpico) e 30 indivíduos saudáveis. Destes últimos apenas 27 completaram o protocolo de avaliação neuropsicológica. As características demográficas e clínicas dos três grupos serão descritas na secção de resultados.

2.3. VARIÁVEIS EM ESTUDO

2.3.1. Selecção

**Variáveis sociodemográficas:** sexo, idade, situação laboral

**Variáveis clínicas e funcionais categóricas:** diagnóstico neurológico, diagnóstico psiquiátrico, tratamento com toxina botulínica (doentes com distonia)

**Variáveis clínicas e funcionais dimensionais:** gravidade da distonia, intensidade dos sintomas psiquiátricos, intervalo entre tratamentos, duração da doença, idade de início da doença, desempenho cognitivo

2.3.2. Operacionalização

**Sexo:** variável dicotómica

**Idade:** número de anos completados no momento da avaliação

**Situação laboral:** variável dicotomizada nas categorias “activo” e “inactivo” (incluindo baixa por doença, reforma e situação de desemprego ou ausência de ocupação)

**Diagnóstico neurológico:** pré-existente ao estudo e confirmado pelo Neurologista no momento da avaliação (*vide* critérios de inclusão dos casos)

**Diagnóstico psiquiátrico:** determinado de acordo com os critérios da DSM-IV, avaliados por meio de entrevista diagnóstica estruturada

**Tratamento com toxina botulínica:** variável dicotómica.

**Intervalo entre tratamentos:** intervalo, em meses, entre sucessivas aplicações de toxina botulínica

**Duração da doença:** período de tempo em anos decorrido entre as primeiras manifestações da doença neurológica e o momento da avaliação

**Idade de início da doença:** idade do indivíduo na altura em que surgiram as primeiras manifestações de doença neurológica ou psiquiátrica

**Gravidade da distonia, intensidade dos sintomas psiquiátricos, desempenho cognitivo:** operacionalizadas através de instrumentos de avaliação padronizados, que a seguir se descreverão

2.4. INSTRUMENTOS DE QUANTIFICAÇÃO DE SINTOMAS E DE DIAGNÓSTICO

A selecção dos instrumentos de avaliação psicopatológica utilizados norteou-se pelos seguintes critérios: disponibilidade de versões em língua portuguesa e validadas para a população portuguesa; tempo de aplicação; adequação aos objectivos do estudo; adequação e fiabilidade das propriedades psico-métricas; utilização em estudos anteriores publicados em revistas indexadas, sujeitas a *peer-review*. O tempo de aplicação de cada instrumento teve, no processo de selecção dos instrumentos, um peso decisivo, uma vez que procurámos avaliar cada participante numa única ocasião. Uma avaliação neurológica, psiquiátrica e neuropsicológica demasiado longa e laboriosa correria o risco não só de aumentar o número de avaliações incompletas por desistência do examinando, como de

enviesar os resultados quer da avaliação da psicopatologia (omissão de dados por parte do examinando por forma a abreviar a entrevista, por exemplo), quer da avaliação neuropsicológica (em resultado da fadiga e consequente aumento da distractibilidade).

#### 2.4.1. *Unified Dystonia Rating Scale* (UDRS)

##### Descrição

A UDRS (anexo I) é uma escala de avaliação da gravidade da distonia, desenvolvida em 1997 por um painel internacional de especialistas (*Dystonia Study Group*). Com o desenvolvimento da UDRS este grupo pretendia ultrapassar as insuficiências da escala de Fahn-Marsden, até àquela data a escala mais utilizada e cujas principais limitações residem no facto de não especificar suficientemente os vários segmentos corporais afectados pela distonia primária, na inclusão de factores de ponderação que desvalorizam a contribuição da distonia facial e dos músculos cervicais para a pontuação total, e ainda na avaliação subjectiva da disfagia e da disartria.

##### Estrutura

A UDRS inclui 14 sub-escalas separadas para 14 segmentos corporais distintos: olhos e porção superior da face, porção inferior da face, mandíbula e língua, laringe, pescoço, tronco, cintura escapular e membro superior proximal (direito e esquerdo), membro superior distal e mão (direito e esquerdo), membro inferior proximal (direito e esquerdo), membro inferior distal e pé (direito e esquerdo). Para cada segmento corporal, a UDRS inclui uma escala de gravidade e uma escala de duração. A escala de gravidade é específica para cada um dos segmentos enumerados e pontua a gravidade da perturbação motora numa escala de 0 a 4 (intervalos de 1 ponto), com critérios clínicos específicos para cada nível de gravidade. A escala de duração varia igualmente entre 0 e 4, mas com intervalos de 0,5 pontos. A pontuação total obtém-se somando as pontuações nas escalas de gravidade e de duração.

##### Propriedades clinicométricas

Num estudo multicêntrico envolvendo cerca de uma centena de doentes com distonia primária focal, segmentar e generalizada, a UDRS mostrou ter uma boa fiabilidade inter-observadores (coeficiente de correlação intra-classe de 0,71 para a pontuação total) e uma excelente consistência interna ( $\alpha$  de Cronbach de 0,93). A fiabilidade inter-observadores varia de acordo com o segmento corporal em causa. O valor mais baixo ocorre para as distonias envolvendo a laringe e a articulação da linguagem (coeficiente de concordância de Kendall de 0,56 para a escala de gravidade e de 0,52 para a de duração), seguindo-se, por ordem crescente de concordância, as regiões inferiores da face e a face superior e olhos. A validade convergente com as outras duas escalas de gravidade de distonia mais utilizadas (escala de Fahn-Marsden e *Global Dystonia Rating Scale*) é também muito elevada – 0,983 e 0,980, respectivamente. (5,6)

#### 2.4.2. *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (Y-BOCS)

##### Descrição e estrutura

A Y-BOCS (anexo II) é uma entrevista estruturada destinada a medir a intensidade de sintomas obsessivo-compulsivos. Contém dezoito questões sobre sintomas obsessivo-compulsivos, a colocar pelo observador ao examinando, e três itens adicionais cotados pelo observador após a entrevista.

As questões colocadas ao examinando abordam seis itens referentes, separadamente, aos sintomas obsessivos e aos sintomas compulsivos: tempo ocupado pelos sintomas; duração média diária do intervalo livre de sintomas (este item não contribui para a cotação final); grau de interferência funcional dos sintomas; grau de sofrimento subjectivo associado aos sintomas, grau de resistência oferecido pelo doente aos sintomas; grau de controlo que o doente efectivamente exerce sobre os sintomas. As seis questões adicionais abordam o grau de consciência do patológico, o grau de evitação de lugares ou situações devido aos SOC, o grau de indecisão obsessiva, o sentido excessivo de responsabilidade, lentidão patológica e dúvida patológica. Nenhuma destas questões contribui para a cotação final do instrumento. Os três itens cotados pelo observador após a entrevista com o doente incluem uma estimativa da gravidade global, da melhoria global e da fiabilidade das informações fornecidas pelo doente, e também não contribuem para a cotação total do instrumento. Todos os itens, com excepção dos três itens finais, são cotados pelo observador de acordo com a resposta do entrevistando, numa escala de Likert de 0 a 4. Os três itens cotados pelo observador no final da entrevista são cotados numa escala de 0 a 6, com excepção da escala de fiabilidade, que apenas se cota entre 0 e 3. Em todos os itens, uma cotação mais elevada reflecte uma maior gravidade do aspecto a avaliar. Assim, por exemplo, no item “fiabilidade” 0 significa “excelente” e 3 significa “fiabilidade muito baixa”. Do mesmo modo no item “resistência às obsessões (ou às compulsões), 4 significa “cede completa e voluntariamente”; no item “controlo”, 4 corresponde a “sem controlo” sobre os sintomas.

Utilizámos, no presente trabalho, a versão experimental em Português da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, da autoria de Macedo A, Pocinho F, Relvas J e Azevedo MH.

##### Propriedades psicométricas

A Y-BOCS demonstrou ter propriedades psicométricas sólidas, com boa fiabilidade inter-observadores (coeficiente de correlação intraclasse de 0.98), consistência interna ( $\alpha = 0.89$ ) e sensibilidade à mudança (7,8). A convergência com outras escalas consagradas de quantificação de SOC, como a *National Institute of Mental Health Global Obsessive Compulsive Scale* ou a *Clinical Global Impression Obsessive Compulsive Scale*, é elevada (0.67 e 0.74, respectivamente), o que traduz uma boa validade de construto (7). A correlação com a cotação na Escala de Depressão de Hamilton e na Escala de Ansiedade de Hamilton é baixa (em geral  $<0.4$ ), o que demonstra uma boa validade discriminativa. A sua convergência com as principais escalas de auto-preenchimento para avaliação da intensidade de sintomatologia obsessivo-compulsiva (*Maudsley Obsessional Compulsive Inventory* e *Padua Inventory*) é baixa a moderada (entre 0.31 e 0.59), aliás à semelhança do que acontece em geral com todas as escalas cotadas pelo observador em relação às de auto-preenchimento (9). Uma das críticas que frequentemente têm sido apontadas aos instrumentos de auto-preenchimento para avaliação de SOC é o facto de a sua cotação ser facilmente contaminada não só pela intensidade de sintomas não-obsessivos (principalmente depressivos), como também pela gravidade geral da doença psiquiátrica (depressiva ou obsessivo-compulsiva), uma vez que as mesmas escalas são utilizadas para medir a presença de um sintoma e a sua intensidade (9,10). Além disso, não cobrem adequadamente todas as dimensões de sintomas obsessivo-compulsivos. Por todos estes motivos, a Y-BOCS é hoje considerada pela maioria dos autores como o instrumento de eleição para a medição da intensidade dos sintomas obsessivo-compulsivos (9).

### 2.4.3. *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale Symptom Checklist* (Y-BOCS-SCL)

#### Descrição e estrutura

A Y-BOCS-SCL (anexo II) é um instrumento anexo à Y-BOCS, desenvolvido pelos mesmos autores e destinado a pesquisar de modo sistemático o conteúdo das obsessões e compulsões. Consiste numa lista de 62 obsessões e compulsões organizadas em 13 categorias principais – obsessões de agressão, contaminação, sexuais, armazenar/guardar; religiosas, simetria e exactidão, e somáticas; compulsões de limpeza/lavagem, verificação, repetição, contagem, ordenar/arranjar, armazenar/coleccionar – e duas categorias residuais de obsessões e compulsões mistas (*miscellaneous*, no original). A análise factorial destas 13 categorias de obsessões e compulsões em várias populações de doentes revelou quatro a cinco dimensões sintomáticas: obsessões de simetria e compulsões de repetição, contagem e ordenamento; compulsões de acumulação (silogomania); obsessões de contaminação e compulsões de lavagem; obsessões de conteúdo agressivo, sexual ou religioso, e compulsões de verificação. A diferença entre a estrutura tetra-dimensional e penta-dimensional prende-se com o possível agrupamento das obsessões e compulsões de conteúdo religioso/sexual numa dimensão à parte (11,12). Estudos recentes têm vindo a demonstrar que, subjacentes a estas diferentes dimensões sintomáticas, poderão estar diferentes substratos neurobiológicos (13,14).

#### Propriedades psicométricas

A Y-BOCS-SCL demonstrou uma boa fiabilidade teste-reteste ao fim de dois anos, assim como uma boa validade discriminante em relação a índices de gravidade geral de psicopatologia obsessivo-compulsiva (nomeadamente em relação à própria cotação do Y-BOCS) e em relação a medidas psicopatológicas de “estado” (*state measures*) (9,15). Concretamente, este instrumento demonstrou ser capaz de detectar dimensões de sintomas da POC de forma independente da intensidade de sintomas depressivos ou ansiosos, ao contrário do que sucede com os principais instrumentos de auto-preenchimento de finalidade semelhante, como o *Maudsley Obsesive-Compulsive Inventory* ou o *Padua Inventory*, cujas sub-escalas se sobrepõem de forma significativa com medidas de estado de ansiedade e de depressão (9).

### 2.4.4. *Symptom Check-List 90 Revised* (SCL-90R)

#### Descrição e estrutura

A SCL-90R (anexo III) é um questionário de auto-preenchimento concebido para o rastreio relativamente rápido de um leque abrangente de sintomas psicológicos. A versão actualmente em uso resulta de uma revisão e adaptação da versão original (SCL-90), da qual difere apenas nalguns pormenores. Ambas as versões se encontram traduzidas em inúmeros idiomas e foram já amplamente testadas em doentes médicos e psiquiátricos, quer em regime de internamento, quer em regime ambulatorio, quer ainda em estudos baseados na comunidade (10,16). A SCL-90R é constituída por 90 afirmações sobre a presença, durante o último mês, de sintomas de nove dimensões psicopatológicas distintas – somatização, sintomas obsessivo-compulsivos, sensibilidade inter-pessoal, hostilidade, depressão, ansiedade, ideação paranóide, ansiedade fóbica e “psicoticismo”. Existem ainda uma escala adicional englobando itens relacionados com o sono e apetite, e um índice geral de severidade dos sintomas, calculado a partir das pontuações na totalidade das subescalas (Índice Global de Severidade). Cada um dos 90 itens é classificado pelo examinando numa escala

de Likert de 0 a 4, correspondendo respectivamente a “nunca” e a “extremamente”. Sublinhe-se que as escalas de psicoticismo e de ideação paranóide da SCL-90R não dizem respeito a sintomas psicóticos clássicos como alucinações ou ideias delirantes elaboradas, mas sim ao grau de irrealismo com que o examinando encara os seus problemas e as suas queixas actuais (10).

#### Propriedades psicométricas

A SCL-90R demonstrou uma boa validade convergente com a *Structured Clinical Interview for the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (SCID), versão III-R, no diagnóstico de perturbações depressivas e de ansiedade em populações clínicas ao nível dos cuidados primários (16). A sua grande vantagem reside no facto de avaliar de modo rápido e pouco trabalhoso uma vasta gama de sintomas psicopatológicos, sendo de fácil administração, com um tempo de preenchimento de 10 a 20 minutos. A principal desvantagem do instrumento reside na importante sobreposição das cotações de casos e não casos, sobretudo na extremidade inferior das escalas (ou seja, uma importante proporção de casos apresenta cotações baixas nas várias escalas que compõem o instrumento) (16). A SCL-90R é, além disso, incapaz de detectar adequadamente perturbações de ajustamento e perturbações do eixo II (16). Por fim, tratando-se de um instrumento de auto-preenchimento, está naturalmente sujeito a erros de interpretação por parte do examinando, assim como à simples denegação dos sintomas. Num estudo que avaliou, numa população recrutada na comunidade, a convergência das cotações dimensionais na SCL-90R com as categorias diagnósticas da DSM-III-R avaliadas pela SCID, constatou-se que os indivíduos com perturbação depressiva major ou perturbação mista ansiosa e depressiva eram os que apresentavam maior número de escalas com cotações acima do limiar patológico (7 das 9 escalas), incluindo não só as escalas de depressão e de ansiedade mas também as de sintomas obsessivo-compulsivos, psicoticismo, hostilidade, sensibilidade inter-pessoal e ideação paranóide (10). Os indivíduos com perturbação obsessivo-compulsiva e os indivíduos com fobia social, pelo contrário, foram neste estudo os que apresentaram menos escalas com cotações acima do limiar patológico – apenas duas e três escalas, respectivamente. As cotações no Índice Global de Severidade acompanharam este padrão, atingindo os valores mais elevados nos indivíduos com perturbação depressiva major e perturbação mista ansiosa e depressiva, e ficando-se pelos valores mais baixos nos doentes com perturbação obsessivo-compulsiva e fobia social.

### 2.4.5. *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI)

#### Descrição

A MINI (anexo IV) é uma entrevista estruturada de diagnóstico rápido das principais categorias nosológicas do eixo I de acordo com os critérios quer da ICD-10, quer da DSM-IV. Aquando da sua elaboração os autores da entrevista propuseram-se produzir um instrumento estruturado de diagnóstico que fosse de aplicação fácil, breve e barata, e com elevadas sensibilidade e especificidade diagnósticas (17). A necessidade de um instrumento com estas características resultou do facto de todas as restantes entrevistas estruturadas de diagnóstico psiquiátrico para utilização quer em investigação, quer no âmbito clínico, serem ou demasiado longas e trabalhosas (é o caso da *Composite International Diagnostic Interview* for ICD-10 – CIDI; e da SCID para a DSM-IV, que além de extensas requerem um período de formação dos entrevistadores mais ou menos longo), ou demasiado simples e superficiais, com baixo valor preditivo positivo (caso, por exemplo, da *Symptom-Driven Diagnostic System for Primary Care*, desenhada para utilização no contexto dos cuidados primá-



rios). O resultado final dos esforços dos autores foi uma entrevista de rápida aplicação (cerca de 15 a 20 minutos), com excelente validade de critério em relação à CIDI e à SCID, as duas entrevistas estruturadas unanimemente consideradas como o “padrão-ouro” dos instrumentos de diagnóstico psicopatológico.

Estrutura

A MINI explora sistematicamente 7 grandes categorias de perturbações psiquiátricas englobando 17 entidades nosológicas definidas de acordo com os critérios da DSM-IV e da ICD-10: **perturbações do humor** (episódio depressivo major, distímia, episódio maníaco ou hipomaníaco, risco de suicídio); **perturbações de ansiedade** (perturbação de pânico, agorafobia, fobia social, perturbação obsessivo-compulsiva, perturbação de ansiedade generalizada, perturbação de pós-stress traumático); **perturbações devidas à utilização de substâncias** (dependência/abuso de álcool e dependência/abuso de drogas); **perturbações psicóticas**; **perturbações do comportamento alimentar** (anorexia nervosa e bulimia nervosa); **perturbações somatoformes e perturbações de adaptação**. Cada uma das 17 secções diagnósticas inicia-se por uma ou duas questões de entrada ou de rastreio, correspondentes aos critérios de diagnóstico obrigatórios da perturbação explorada pela secção. Uma resposta negativa a estas questões de rastreio permite a exclusão do diagnóstico e a passagem à secção seguinte. Uma reposta afirmativa é seguida por questões que exploram cada um dos restantes critérios de diagnóstico da perturbação em causa, com excepção de critérios de gravidade e de exclusão (por exemplo critérios relacionados com a exclusão de uma causa médica geral ou de outros diagnósticos psiquiátricos com precedência hierárquica). A opção dos autores de abdicar da exploração destes critérios resulta de estudos que revelam que 80% da informação considerada relevante para um diagnóstico consiste em informação relacionada exclusivamente com a descrição de sintomas. Em algumas categorias, a exploração dos critérios de diagnóstico pode, ainda assim, ser seguida de questões complementares destinadas a explorar critérios acessórios ou a precisar aspectos da informação recolhida até ali. A excepção a esta estrutura geral é a secção correspondente às perturbações psicóticas, em que não existem questões de rastreio dada a dificuldade em elaborar uma ou duas questões de “entrada” que consigam excluir com segurança a possibilidade de uma perturbação psicótica.

Existem várias versões da MINI. Para o presente trabalho utilizámos a versão 4.4, que se encontra traduzida e validada em Língua Portuguesa. O período de tempo abrangido pela entrevista varia de categoria para categoria, tal como se pode observar na seguinte tabela, referente à versão 4.4.

Tabela 9. Categorias diagnósticas incluídas no MINI

Entidade nosológica	Período de tempo explorado
Episódio depressivo major	Últimas duas semanas
Perturbação distímica	Últimos dois anos
Ideação suicida/risco de suicídio	Último mês
Mania	Vida inteira e momento actual
Perturbação de pânico	Vida inteira e momento actual
Agorafobia	Momento actual
Fobia social	Último mês
Perturbação obsessivo-compulsiva	Último mês
Perturbação de ansiedade generalizada	Últimos seis meses
Dependência e abuso do álcool	Último ano
Dependência e abuso de drogas	Último ano
Perturbação psicótica	Vida inteira e momento actual
Anorexia nervosa	Últimos três meses
Bulimia	Últimos três meses
Perturbação pós-stress traumático	Último mês
Perturbação de somatização	Vida inteira e momento actual
Perturbação de adaptação	Vida inteira e momento actual

Propriedades psicométricas

Segundo Sheehan (1998), os valores de Kappa em relação à CIDI e à SCID são superiores a 0.5 para a quase totalidade das categorias de diagnóstico contempladas na MINI, com excepção da dependência actual de drogas (Kappa de 0.43 em relação à SCID), da fobia simples e da ansiedade generalizada (Kappa de 0.43 e 0.36 em relação à CIDI, respectivamente) (17). Em relação à SCID, a especificidade foi superior a 0.7 para todas as categorias excepto distímia, POC e dependência de drogas actual (17). Já a especificidade e o valor preditivo negativo foram superiores a 0.85 para todas as categorias. O valor preditivo positivo é em geral um pouco mais baixo, situando-se entre 0.6 e 0.9 para a grande maioria das categorias e entre 0.45 e 0.59 para distímia, perturbação psicótica actual, fobia social no último mês e dependência de drogas no último ano (17). O menor valor preditivo positivo prende-se com o facto de os autores terem premeditadamente optado por sacrificar esta propriedade do instrumento em prol de um melhor valor preditivo negativo, de maneira a obter um instrumento ligeiramente sobre-inclusivo, produtor de alguns falsos positivos mas de muito poucos falsos negativos. Em relação à CIDI, os valores de sensibilidade e especificidade são também muito bons ou excelentes, embora ligeiramente inferiores aos valores de concordância com a SCID. Merecem destaque os valores de concordância referentes aos síndromes psicóticos quer actuais, quer ao longo da vida: Kappa entre 0.68 e 0.82, com valor preditivo positivo entre 0.62 e 0.87 e valor preditivo negativo nunca inferior a 0.95 (17). Em termos de fiabilidade inter-observadores a

MINI revela também um excelente desempenho, com valores de Kappa acima de 0.75 para todas as categorias e de 0.9 ou mais em 70% delas (17). A fiabilidade teste-reteste situa-se acima dos 0.7 para quase todas as categorias e acima dos 0.5 em todas, com excepção da categoria “episódio maníaco actual”, em que não ultrapassa os 0.35 (este valor é evidentemente muito influenciado pela própria evolução natural dos episódios de mania) (17).

Em suma, a MINI é uma entrevista estruturada de diagnóstico fiável e com excelente validade, com um óptimo desempenho na elaboração de diagnósticos psicopatológicos de acordo com a ICD e com a DSM, e com um tempo de aplicação muitíssimo inferior ao dos instrumentos mais comumente utilizados para este fim (CIDI e SCID). A sua utilização adequa-se, assim, tanto à prática clínica como a actividades de investigação (17). O sucesso da versão inicial da MINI levou os seus autores a desenvolver uma versão alargada que permita explorar outras categorias diagnósticas e períodos de tempo mais alargados. Surgiu assim a *MINI-Plus*, que explora de modo sistemático 23 categorias diagnósticas, incluindo, além das já abordadas na MINI inicial, outras entidades nosológicas tais como a perturbação de hiperactividade e défice de atenção ou a perturbação delirante. Permite também explorar alguns diagnósticos ao longo da vida inteira do doente. A *MINI-Plus* está desenhada de forma a possibilitar a utilização de alguns dos seus módulos isolados combinados com os módulos habituais da versão de base. Para o presente trabalho optámos por utilizar o módulo referente a “depressão major – vida inteira” e “dependência/abuso de álcool e drogas – vida inteira”.

## 2.5. INSTRUMENTOS NEUROPSICOLÓGICOS

Optámos, no presente trabalho, por aplicar as seguintes quatro ferramentas neuropsicológicas: 1. *Wisconsin Card Sorting Test*; 2. Teste de Stroop (*Colour Word Stroop Test*); 3. Teste de Retenção Visual de Benton; 4. Prova de Cubos da Escala de Inteligência do Adulto de Wechsler (*Block-assembly Test*). A escolha destas quatro provas neuropsicológicas obedeceu a uma ponderada conjugação de critérios de ordem não só teórica mas também pragmática. Procurámos abordar as funções neuropsicológicas mais sensíveis a uma eventual disfunção dos gânglios da base e para as quais houvesse, além disso, alguma evidência de disfunção na POC, uma vez que, à data do início deste trabalho, eram escassos os estudos publicados sobre alterações do desempenho neuropsicológico na distonia primária. Por outro lado, tivemos a preocupação de optar por provas neuropsicológicas cuja aplicação não se revelasse demasiado demorada, pelos motivos que já expusemos. A facilidade de aquisição do material, assim como a facilidade na obtenção de treino prático na sua aplicação com profissionais experientes foi o terceiro dos critérios com peso na selecção dos instrumentos neuropsicológicos. Para esta última finalidade tivemos a oportunidade de frequentar um curto estágio prático de um mês de duração no Núcleo de Neuropsicologia do Hospital de Egas Moniz, sob a orientação do Prof. Doutor Góis Horácio. O treino nos instrumentos escolhidos para o presente trabalho desenrolou-se em três fases: breve introdução teórica sobre o instrumento, seguida da sua resolução na posição de examinado, observação da sua aplicação e cotação em casos práticos, com discussão dos resultados; e, finalmente, aplicação directa das provas a doentes do hospital, com supervisão quer da aplicação, quer da cotação. Optámos por aplicar os instrumentos neuropsicológicos na sua versão clássica de “caneta e papel”. Esta opção resultou não só de serem estas as versões mais usadas na prática clínica diária, e para cuja utilização o treino prático estava mais facilmente acessível, mas também das dificuldades antecipadas na aplicação em versão informática de testes neuropsicológicos razoavelmente exigentes a uma amostra de indivíduos na sua maioria com pouca experiência na utilização de computadores, teclados e “ratos”.

### 2.5.1. *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST)

#### Descrição

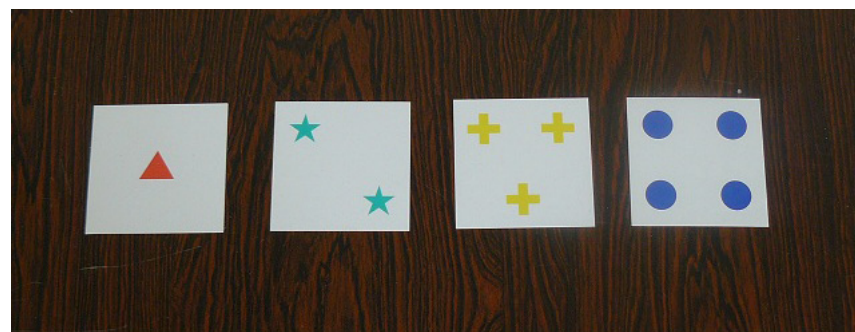
O WCST é uma ferramenta neuropsicológica complexa com um longo historial de utilização no âmbito da Psiquiatria, quer para fins clínicos, quer para fins de investigação. A sua aplicação não carece de tradução para o idioma do examinando. O WCST é unanimemente considerado uma prova de função executiva, dependente sobretudo da integridade do córtex pré-frontal. Em termos genéricos, a correcta realização da prova depende da capacidade de desenvolver e manter adequadamente uma estratégia de resolução de problemas lógicos perante sucessivas modificações das regras a que estes obedecem. Esta capacidade implica faculdades de planeamento estratégico, organização perceptual, flexibilidade cognitiva perante modificações da informação de retorno (*feed-back*), inibição de respostas impulsivas e organização do comportamento em função de um objectivo. O desempenho no WCST melhora com a idade do examinando até cerca dos 19 anos, permanecendo depois estável até cerca dos 50 anos e decaindo rapidamente a partir dos sessenta. Por outro lado, o número de erros de qualquer tipo decresce linearmente com o aumento do número de anos de escolaridade (18).

#### Estrutura e administração

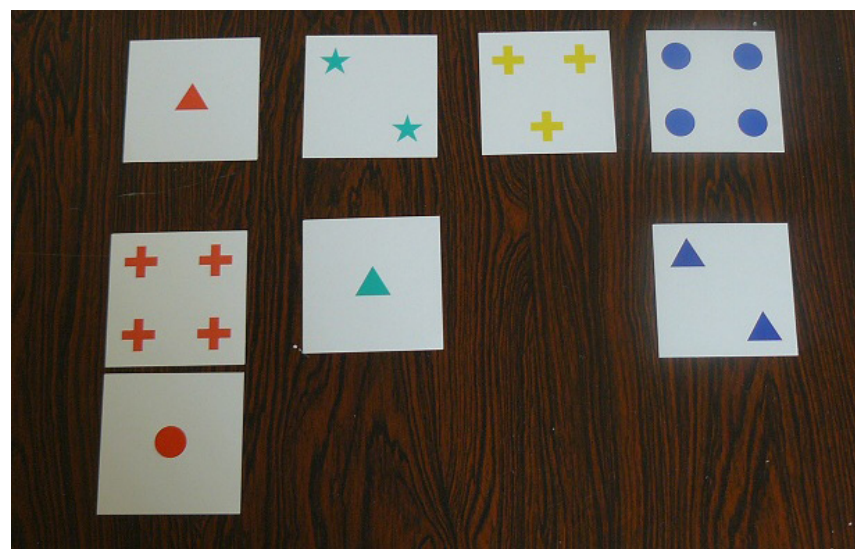
O WCST é constituído por 4 cartões-estímulo e 128 cartões de resposta agrupados em dois maços de 64 cartões. Em cada um dos cartões-estímulo e dos cartões de resposta encontra-se representada uma combinação variável de forma (cruzes, círculos, triângulos ou estrelas), número de elementos representados (um, dois, três ou quatro) e cor das formas representadas (encarnado, azul, amarelo ou verde). Para a administração da prova os quatro cartões-estímulo, representando um triângulo encarnado, duas estrelas verdes, três cruces amarelas e quatro círculos azuis, são dispostos diante do examinando por esta ordem, da sua esquerda para a sua direita. De seguida entrega-se ao examinando um primeiro maço de cartões de resposta, instruindo-o do seguinte modo estruturado:

*“Esta prova é um pouco invulgar na medida em que não lhe poderei dizer grande coisa como realizá-la. Vou pedir-lhe apenas que tente combinar cada um dos cartões destes maços [mostrar os maços de cartões de resposta] com um destes quatro cartões [apontar sucessivamente para cada um dos quatro cartões-estímulo, começando pelo do triângulo encarnado]. Deverá sempre retirar o cartão de cima do maço e colocá-lo em frente do cartão com o qual lhe parece que ele combina melhor. (...) Vou dizer-lhe, para cada cartão que colocar, se a sua escolha está certa ou errada. Se a sua resposta estiver errada, deixe ficar o cartão onde está e tente acertar quando colocar o próximo cartão (...).”*

Para cada cartão colocado pelo examinando, o observador apenas poderá responder “está certo” ou “está errado”. Podem ser esclarecidas dúvidas do examinando quanto àquilo que lhe está a ser pedido e quanto ao papel dos vários cartões, mas nunca se deverá fornecer qualquer pista quanto a possíveis critérios de combinação dos cartões. Só quando o examinando tiver esgotado o primeiro maço se lhe entregará o segundo.

**Figura 2. Wisconsin Card Sorting Test**

Os cartões de resposta podem ser combinados com cada um dos cartões-estímulo de acordo com um de três critérios: cor, forma, ou número de figuras. O primeiro critério correcto, ao qual o examinando deverá chegar por tentativa e erro, é a cor. Assim que o examinando tiver disposto correctamente dez cartões de resposta em sucessão ininterrupta, o critério muda - sem que o examinando tenha disso conhecimento - para forma. As respostas anteriormente correctas passam então a ser cotadas como erros até que o examinando descubra o novo critério. Ao fim de uma nova sequência de dez respostas correctas de acordo com o segundo critério, este é novamente modificado, desta vez para número de figuras. Completada esta categoria seguem-se novamente cor, forma e número. A prova termina quando o examinando tiver completado com sucesso estas seis categorias sucessivas (ou seja, quando tenha dado dez respostas correctas sucessivas e ininterruptas em cada categoria), ou quando tiver esgotado todos os cartões de resposta.

**Figura 3. Wisconsin Card Sorting Test: exemplo de quatro respostas correctas consecutivas de acordo com o critério "cor".****Cotação**

A cotação dos resultados obedece a um conjunto de regras complexas que dão origem às seguintes variáveis (anexo V):

1. **Número total de tentativas:** corresponde ao número total de cartões colocados pelo examinando, independentemente de estarem correctos ou não. Trata-se de uma variável pouco informativa e como tal pouco utilizada.
2. **Número de repostas correctas:** corresponde ao número total de cartões correctamente colocados. Tal como a anterior, considera-se que fornece pouca informação.
3. **Número e percentagem de erros:** corresponde ao número total de cartões colocados incorrectamente. Embora seja uma variável "bruta", e como tal pouco informativa em termos de preservação de funções e estruturas anátomo-funcionais, é por vezes referida em trabalhos de investigação. A percentagem é calculada em relação ao número total de tentativas, tanto nesta variável como nas seguintes.
4. **Número e percentagem de respostas perseverativas:** corresponde ao número e percentagem de tentativas, certas e erradas, em que o examinando perseverou no padrão de resposta da categoria anterior. Para efeitos de cotação, a classificação de uma resposta ou de um erro como sendo perseverativos obedece a um conjunto complexo de critérios. Juntamente com o número e percentagem de erros perseverativos, é uma das mais importantes e informativas variáveis produzidas por este instrumento, dado que constitui uma medida directa de flexibilidade cognitiva, ou seja, da capacidade de o examinando modificar o seu padrão de resposta perante uma modificação do *feed-back* obtido em cada tentativa.
5. **Número e percentagem de erros perseverativos:** corresponde à percentagem de tentativas erradas em que o examinando perseverou.
6. **Número e percentagem de erros não-perseverativos:** corresponde ao remanescente da subtracção do número e percentagem de erros perseverativos ao total de tentativas erradas.
7. **Número e percentagem de respostas de nível conceptual:** corresponde ao número e percentagem (em relação ao total de tentativas) de respostas correctas ocorrendo em sucessão ininterrupta de três ou mais. Considera-se que este tipo de resposta traduz a compreensão por parte do examinando de qual o critério de combinação dos cartões em vigor nessa categoria, uma vez que é pouco provável que ocorram três ou mais respostas correctas sucessivas por mero acaso.
8. **Número de categorias completadas:** corresponde ao número de categorias completadas correctamente pelo examinando, ou seja, o número de sequências ininterruptas de dez respostas correctas. Varia, como já dissemos, entre 0 e 6. A primeira categoria é cor, seguindo-se sucessivamente forma e número, e novamente cor, forma e número.
9. **Número de tentativas na primeira categoria:** corresponde ao número de respostas dadas pelo examinando desde o início da prova até que tenha conseguido completar a primeira categoria (cor). Ocasionalmente o número de tentativas pode ascender a 128, nos casos em que o examinando não consegue completar nenhuma categoria. Considera-se que esta variável fornece uma medida da capacidade de conceptualização inicial do examinando antes da primeira mudança de critério de combinação.



**10. *Failure to maintain set*:** corresponde ao número de vezes em que o examinando deu cinco ou mais respostas correctas sucessivas mas mudou de critério (ou seja, deu pelo menos uma resposta errada) antes de concluir a categoria correspondente (ou seja, antes de perfazer as dez respostas correctas consecutivas).

**11. Capacidade de aprendizagem (*Learning to Learn*):** trata-se de uma medida complexa que pretende traduzir a capacidade de aprendizagem do examinando ao longo da prova, ou seja, pretende captar quantitativamente a melhoria (ou a deterioração) da eficiência do raciocínio conceptual do examinando ao longo da prova. Para poder calcular esta variável é necessário que o examinando tenha completado pelo menos duas categorias e tenha feito pelo menos dez tentativas numa terceira. Teoricamente um valor positivo indica que ocorreu aprendizagem no decurso da prova. Na prática, a maioria das pessoas obtém um valor negativo neste índice devido ao facto de ser incluída no seu cálculo a diferença entre a percentagem de erros na primeira e na segunda categorias. A transição entre estas duas categorias corresponde à primeira mudança de regras na prova, pelo que a maior parte dos examinandos apresenta um maior número de erros na segunda categoria do que na primeira.

#### Propriedades psicométricas

O WCST mostrou ter uma excelente fiabilidade inter-observadores (correlação intra-classe entre 0.88 e 0.93), assim como uma óptima fiabilidade teste-reteste (0.91 a 0.96) para os seus índices mais utilizados quer em investigação, quer em contexto clínico. O WCST revelou ainda uma sólida validade convergente com outras medidas de função executiva mais antigas. Mais importante ainda, este instrumento mostrou uma boa validade convergente com medidas anátomo-fisiológicas, nomeadamente com a intensidade do fluxo sanguíneo cortical pré-frontal, assim como uma razoável validade de critério em relação à presença de lesões anatómicas do lobo pré-frontal confirmadas radiologicamente.

O manual da versão original norte-americana fornece tabelas com valores normativos standardizados (*scores Z* e *T*), corrigidos para a idade e escolaridade, baseados em amostras da população geral norte-americana. Infelizmente este tipo de dados não está disponível para a população portuguesa.

#### Correlatos anátomo-funcionais

Estudos realizados em populações clínicas revelaram que o WCST é razoavelmente sensível à presença de lesões cerebrais focais ou difusas, sobretudo se estas envolverem o lobo frontal (19). Contudo, a sua sensibilidade e o seu poder preditivo negativo não são suficientemente robustos para que o WCST possa ser considerado, se utilizado isoladamente, um instrumento fiável de diagnóstico de lesões frontais em doentes individuais (18,19). O desempenho no WCST encontra-se particularmente comprometido em doentes com lesões focais do lobo frontal ou dos gânglios da base, embora doentes com lesões não frontais também apresentem um desempenho anómalo (18). Parece existir uma associação específica entre lesões do córtex pré-frontal dorso-lateral e um maior número de erros e respostas perseverativas, assim como uma menor capacidade de aprendizagem ao longo da prova (18). Já os doentes com lesões orbito-frontais ou pré-frontais mediais tendem a apresentar um maior número total de erros e um menor número de categorias completadas com sucesso, além de uma maior frequência de situações de *failure to maintain set*. (18,20). Esta maior distractibilidade reflecte uma falência dos mecanismos de inibição necessários ao controlo de interferência, com

consequente incapacidade em manter representado na memória de trabalho o estímulo relevante e o padrão actual de resposta (20).

Estudos imagiológicos funcionais em indivíduos saudáveis durante a realização do WCST lograram demonstrar a activação de estruturas cerebrais específicas durante determinadas fases da resolução desta prova. Assim, parece existir uma correlação significativa entre a actividade metabólica no córtex pré-frontal dorso-lateral médio e ventro-medial médio, e a mudança de um padrão de resposta após *feedback* negativo, enquanto a manutenção de um padrão de resposta estará associado exclusivamente à activação do córtex pré-frontal dorso-lateral (21). Também nos gânglios da base parece existir um padrão específico de activação nas diferentes fases da prova, com activação do caudado após recepção de *feedback* negativo e activação do putamen durante a execução de uma resposta (21).

Existem, por fim, inúmeros estudos realizados em indivíduos com perturbações psiquiátricas. Uma das patologias mais estudadas é a esquizofrenia, em que os doentes tendem a completar menos categorias e a produzir menos respostas de nível conceptual, além de cometerem mais erros perseverativos. Apesar de muito replicado, este padrão parece não ser específico, estando também descrito noutras patologias psiquiátricas, com destaque para as perturbações depressivas (18).

#### 2.5.2. Teste de Stroop

##### Descrição

O Teste de Stroop (*Color-Word Stroop Test*) é uma prova neuropsicológica desenvolvida por J. Stroop em 1935, baseado na observação antiga de que indivíduos adultos letrados tendem a demorar mais tempo a nomear uma sequência de cores do que a ler os nomes das mesmas cores (fenómeno descrito pela primeira vez por Cattell em 1886) (22). Interessado em explorar mais profundamente este fenómeno, Stroop concebeu uma prova em que, após várias tarefas de leitura e identificação de cores, era pedido ao examinando que indicasse a cor da tinta com que estavam escritos nomes de cores, sendo que cada cor estava escrita com tinta de uma outra cor. Verificou-se que, em circunstâncias normais, um adulto letrado demora pelo menos mais 50% de tempo a desempenhar esta tarefa do que a designar as cores de uma sequência de rectângulos coloridos (19,22). Este fenómeno, designado por efeito de interferência cor-palavra (ou simplesmente efeito de Stroop), tem sido atribuído à necessidade, por parte do examinando, de inibir uma resposta automática de leitura a favor de uma resposta menos automática, neste caso a nomeação da cor da tinta com que estão escritas as palavras (19,22,23).

##### Estrutura

Existem inúmeras versões do Teste de Stroop, variando quer no número de cores apresentadas, quer no número de estímulos, quer no formato do estímulo na prova de nomeação de cores (pontos, quadrados, XXXXs, etc.), quer ainda no número e sequência de partes. Para o presente trabalho escolhemos uma variante da versão Victoria, com três partes de 24 estímulos cada uma, dispostos em seis linhas de quatro itens, distanciados 1 cm uns dos outros (ver anexo VI). As cores utilizadas são o verde, o encarnado, o azul e o amarelo. Na primeira parte (W, de *word*) apresenta-se ao examinando a primeira das três folhas, contendo 24 vezes as palavras verde, encarnado, amarelo e azul (cada uma surge seis vezes), escritas com tinta preta, dispostas de forma pseudo-aleatória de

modo a que cada uma apenas surja uma vez em cada linha. Na segunda parte (D, de *dot*) apresenta-se a segunda folha da prova, onde estão dispostos, da mesma forma que as palavras na primeira parte, 24 pontos verdes, encarnados, amarelos ou azuis. Por fim, na terceira parte (C, de *colour*), apresenta-se ao examinando a terceira folha da prova, em que estão dispostas da mesma forma que nas anteriores 24 vezes as palavras verde, encarnado, azul e amarelo, sempre escritas em tinta de cor incongruente. A escolha desta versão resultou da rapidez da sua aplicação, e do facto de se ter revelado altamente fiável e sensível a perturbações estruturais ou funcionais do lobo frontal em inúmeros estudos (19).

### Administração

#### Primeira parte – o examinando é instruído do seguinte modo:

“Nesta prova, queremos avaliar a velocidade a que consegue ler as palavras escritas nesta página. Quando eu der o sinal, deverá começar a ler as palavras o mais depressa que conseguir, da esquerda para a direita e de cima para baixo [indicar com o dedo estas direcções]. Se se enganar, pode corrigir e continuar sem parar; se não der por isso, eu direi *Não* para que você possa corrigir o erro e seguir em frente sem interromper.”

#### Segunda parte:

“Nesta parte da prova, vou pedir-lhe que diga as cores dos pontos, o mais depressa que conseguir, da esquerda para a direita e de cima para baixo [indicar com o dedo estas direcções; repetir as instruções em relação aos erros].

#### Terceira parte:

“Esta parte é parecida com a parte anterior. Vou mais uma vez pedir-lhe que diga alto a cor da tinta com que estão escritas as palavras, sem se importar com o que está escrito. Por exemplo, nesta primeira palavra que cor diria?”. Quando for claro que o examinando compreendeu o objectivo da prova, prosseguir com as instruções: “Muito bem, vou então pedir-lhe que, ao meu sinal, continue a fazer o mesmo até ao final da página, o mais depressa que conseguir”.

É permitido ao examinando, em todas as partes, ir seguindo com o dedo os sucessivos estímulos. Não é, contudo, permitido que cubra com o dedo parte das palavras na terceira prova, uma vez que isso invalidaria o fenómeno de interferência palavra-cor.

### Cotação

Existem inúmeras maneiras de cotar o Teste de Stroop, sendo que em todas elas o indicador mais relevante é o chamado índice de interferência. Este índice baseia-se na diferença de desempenho entre a parte C e a parte D, e reflecte o efeito do automatismo da leitura na nomeação das cores.

No caso da versão Victoria, a cotação baseia-se no número de erros em cada uma das partes (com maior destaque para a parte C, evidentemente) e sobretudo na sua cronometragem. Os erros corrigidos espontaneamente pelo examinando são cotados como correctos. O índice de interferência pode ser calculado simplesmente subtraindo o tempo de conclusão da parte D do tempo de conclusão da parte C (C–D), ou em alternativa calculando a razão C/D. Este último índice será, segundo alguns autores, mais robusto face aos efeitos da idade do examinando e da lentificação psico-motora que a acompanha acima dos 65 anos de idade (19,24). Em alternativa, poderá ainda calcular-se a proporção de tempo extra necessário para concluir a parte C em relação ao tempo necessário para a parte D, ou seja, (C-D)/D. Este índice revelou-se mais uma vez robusto face aos efeitos da idade e

da consequente lentificação psico-motora (24). O tempo dispendido na parte D é considerado pela maior parte dos autores como uma medida de velocidade de processamento psico-motor.

### Propriedades psicométricas

Tanto o instrumento original de Stroop como as suas variantes mais modernas possuem excelentes características psicométricas, múltiplas vezes demonstradas em populações clínicas e na população geral (19,22). A validade teste-reteste do índice de interferência, ao fim de intervalos de tempo variando entre um minuto e um mês, tem sido sistematicamente reportada como sendo superior a 0.7, sendo frequentemente referidos valores entre 0.8 e 0.9 (19,22). Parece assim tratar-se de um instrumento pouco sujeito a efeitos de aprendizagem, embora os tempos de conclusão da prova possam diminuir com aplicações repetidas (o que não modifica necessariamente o índice de interferência). Em termos de validade concorrente, o Teste de Stroop tem demonstrado índices de convergência moderados com outras medidas de função executiva (nomeadamente paradigmas de supressão de elementos distratores), assim como bons indicadores de validade divergente em relação a outras medidas psicométricas consagradas, como por exemplo a figura complexa de Rey-Ostherrieth (19). Em termos de validade de critério o instrumento mostrou ser capaz de identificar correctamente cerca de 80% dos doentes com lesão cerebral conhecida em amostras mistas de indivíduos saudáveis, indivíduos com lesão cerebral e indivíduos com perturbação psiquiátrica (19,22).

O desempenho no Teste de Stroop parece ser pouco influenciado pelo género e idade do examinando, embora no caso da idade a dimensão do efeito dependa de modo crucial da forma como se calcula o índice de interferência (19,22,24). Este último aspecto ficou claramente demonstrado por Uttl e Graf que, baseados numa numerosa amostra de indivíduos saudáveis com idades compreendidas entre os 12 e os 83 anos, verificaram que a idade apenas se correlaciona com uma diminuição da velocidade psico-motora, levando a uma maior lentidão nas provas de cor e de leitura mas sem acarretar um decréscimo do desempenho na prova incongruente cor/palavra (24). A escolaridade parece também não influenciar o desempenho no Teste de Stroop, embora o efeito de Stroop só seja possível se a leitura estiver suficientemente automatizada – caso contrário, o examinando não necessitará de inibir a resposta automática de leitura para conseguir nomear correctamente as cores na prova de interferência (19). Pelo mesmo motivo, a prova requer que o examinando não sofra de limitações não corrigidas da acuidade visual.

### Correlatos anátomo-funcionais

O Teste de Stroop é particularmente sensível a lesões do lobo frontal, embora de forma variável de acordo com a localização da lesão (19,22,25): lesões fronto-laterais estão associadas a maior lentidão em geral e maior número de erros, mas não a um aumento do índice de interferência; lesões frontais mediais superiores, sobretudo direitas, estão associadas a um índice de interferência particularmente aumentado (19,22,25). Realce-se que esta última localização é essencialmente sobreponível à área motora suplementar, para onde convergem aferências perceptivo-sensoriais, subcorticais, corticais associativas e dopaminérgicas mesencefálicas, e de onde partem projecções para o córtex pré-frontal e para o estriado (25). Em termos de correlatos funcionais, estudos baseados em RMN funcional durante a realização de várias versões do Teste de Stroop demonstraram um aumento da actividade metabólica precisamente nesta área cortical frontal medial, sugerindo que a sua activação é fundamental na mobilização e manutenção sustentada de esquemas fixos de resposta a um estímulo ou desafio cognitivo. Parece, além disso, existir uma correlação inversa entre

a actividade no córtex pré-frontal dorso-lateral e o índice de interferência na prova de interferência palavra-cor, assim como uma correlação directa entre a actividade do córtex cingulado anterior e este mesmo índice (26). Estes dados são congruentes com o putativo papel do córtex pré-frontal dorso-lateral na inibição da resposta automática pré-potente (a leitura), e na representação, na memória de trabalho, da regra estímulo-resposta adequada à tarefa em curso (19,26).

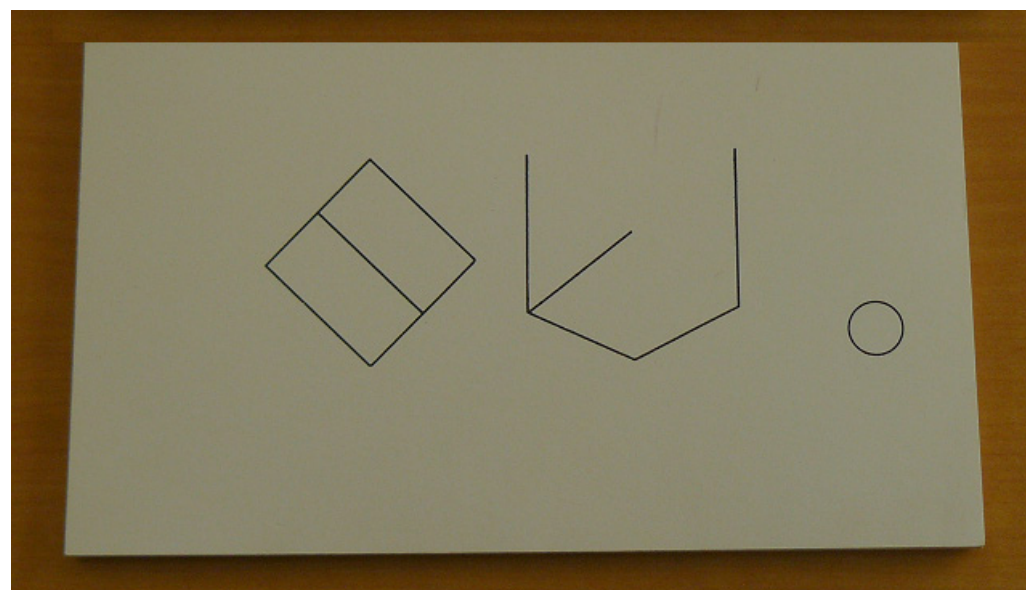
Sublinhe-se, por fim, que o desempenho no Teste de Stroop está também alterado em indivíduos com esquizofrenia ou com valores elevados em escalas de ansiedade ou de depressão, pelo que no doente individual um desempenho abaixo do esperado não pode ser por si só encarado inequivocamente como sinónimo de lesão cerebral (19,22).

### 2.5.3. Teste de Retenção Visual de Benton

#### Descrição e estrutura

Desenvolvido em 1946 por A. L. Benton, este instrumento neuropsicológico pretende avaliar essencialmente a memória visual e, acessoriamente, a percepção visual e a capacidade visuo-construtiva. O Teste de Benton convencional inclui várias formas, designadas pelas letras A, C, D e E. Algumas edições incluem ainda outras formas suplementares, geralmente com um modo de aplicação do tipo escolha múltipla (formas F, G e M). Em todas é pedido ao examinando que reproduza uma sequência de dez imagens contendo formas geométricas de complexidade crescente. As duas primeiras imagens contêm apenas uma única figura. As oito seguintes contêm uma figura maior em posição central e uma figura periférica de menores dimensões em posição excêntrica direita ou esquerda (Figura 4). As quatro formas clássicas da prova são consideradas equivalentes em termos de dificuldade, apenas diferindo no modo de aplicação ou na tarefa que é pedida ao examinando (reprodução imediata, reprodução ao fim de um interregno, cópia à vista). A forma A é a mais utilizada e a que escolhemos aplicar no presente trabalho, pelo que não nos alongaremos sobre as formas alternativas.

**Figura 4. Prova de Retenção Visual de Benton**



#### Administração

Na forma A do Teste de Benton, o examinando dispõe de um conjunto de 10 folhas brancas com 21.5 cm por 14 cm. São-lhe apresentados, um de cada vez, os dez desenhos-estímulo, sendo cada um exibido durante 10 segundos, após os quais o examinando deve reproduzir imediatamente, de memória, aquilo que viu. Não existe limite de tempo para a reprodução e é permitido ao examinando apagar e redesenhar a sua reprodução. Não é fornecida qualquer informação de retorno ao examinando acerca do seu desempenho. Aquando da apresentação da figura III, a primeira em que surge uma figura periférica, o examinador deve advertir o examinando para que “não se esqueça de desenhar tudo aquilo que vê na imagem”. Se o examinando omitir a figura periférica na folha III deve repetir-se esta advertência na figura IV. Na sua totalidade a forma A demora cerca de 10 a 15 minutos a completar.

#### Cotação

A cotação é feita de acordo com critérios explícitos detalhados e exemplificados no manual (no anexo VII pode ver-se a folha de cotação da edição em Castelhano). As duas principais cotações extraídas desta prova são o número de reproduções correctas ( “número de desenhos correctos”) e o número total de erros cometidos pelo examinando no conjunto das várias reproduções ( “número de erros”). O número de desenhos correctos varia entre 0 e 10, uma vez que a prova consiste em 10 estímulos e cada reprodução apenas pode ser classificada como correcta ou errada, bastando, neste último caso, que a reprodução contenha um único erro. Os erros podem, por sua vez, classificar-se em seis subtipos, de acordo com os critérios especificados e exemplificados no manual: 1) erros de omissão; 2) erros de distorção; 3) erros de perseveração; 4) erros de rotação; 5) erros de localização; 6) erros de dimensão. Em cada uma destas categorias de erro existem ainda vários subtipos específicos, perfazendo um total de 27 variedades fundamentais de erro. A maioria dos erros pode ainda classificar-se de acordo com a sua lateralidade, o que aumenta a variedade de erros possíveis para 63. Cada reprodução pode incluir até quatro ou cinco erros em simultâneo, o que faz com que, teoricamente, o número total possível de erros seja elevadíssimo. Na prática, porém, o limite superior observável costuma situar-se em torno dos 24 erros no total da prova (27). Outros dois índices frequentemente citados na literatura e obtidos a partir das cotações anteriores são a “diferença de desenhos correctos” e a “diferença de erros”, correspondentes, respectivamente, à subtração do número de desenhos correctos obtidos pelo examinando ou do número de erros cometidos, do número médio de desenhos correctos ou de erros esperados. Estes últimos baseiam-se nos resultados obtidos por indivíduos da população geral na mesma faixa etária e com o mesmo nível intelectual que o examinando (ou o mesmo nível de escolaridade). Estas diferenças assumem frequentemente valores negativos, sobretudo quando o número erros cometidos pelo examinando é superior ao número de erros esperado de acordo com a idade e capacidade intelectual. Assim, valores positivos no índice “diferença de desenhos correctos” e valores negativos no índice “diferença de erros” são indicadores de um mau desempenho na prova de Benton.

#### Propriedades psicométricas

O Teste de Retenção Visual de Benton tem excelentes características psicométricas, com uma fiabilidade inter-observadores acima de 0.95 no respeitante às variáveis quantitativas e entre 0.88 e 0.96 em relação a algumas das variáveis qualitativas (omissões, perseverações, rotações) (27). A fiabilidade teste-reteste da parte A situa-se acima dos 0.85 (27). Em termos de validade de construto



o desempenho desta prova foi frequentemente contestado, em estudos de análise factorial, como sendo dependente sobretudo de factores relacionados com a rapidez psico-motora, a capacidade motora visuo-construtiva e a vigilância, e apenas secundariamente de factores relacionados com a memória/ atenção/ concentração. Mais recentemente, contudo, estudos baseados em amostras robustas vieram confirmar que o desempenho nesta prova depende de factores primariamente relacionados com a memória de trabalho, e secundariamente com um factor misto de controlo da atenção e capacidade visuo-analítica (19).

Em termos de validade de critério, o Teste de Benton revelou uma excelente sensibilidade à presença de lesões cerebrais, embora a capacidade preditiva seja baixa e o teste se tenha revelado pouco fiável na discriminação entre doentes com diagnósticos psiquiátricos (sobretudo depressão grave ou psicose) e doentes com lesão cerebral (27). Uma desvantagem importante do Teste de Benton reside na sua sensibilidade aos efeitos da idade e, curiosamente, ao tipo de ocupação, independentemente do número de anos de escolaridade – o desempenho é marcadamente inferior em empregadas domésticas, agricultores e operários fabris. Em relação à idade o desempenho melhora gradualmente até cerca dos 15 anos, permanece estável até cerca dos 40 e decai progressivamente a partir desta idade. Este declínio sofre uma aceleração importante a partir dos 70, com um aumento acentuado do número total de erros (27). A evidência disponível sugere que este declínio resulta não de um compromisso específico da memória de trabalho, mas sim de um declínio das capacidades visuo-construtivas e da velocidade grafo-motora. O desempenho no Teste de Benton é ainda, de acordo com a maioria dos autores, influenciado pela presença de psicopatologia, quer psicótica, quer depressiva e ansiosa (27). O género e a etnia do examinando não têm, aparentemente, influência no desempenho desta prova.

#### Correlatos anátomo-funcionais

Como já referimos, o Teste de Benton é muito sensível à presença de lesões cerebrais. Os erros mais frequentes nos doentes com lesão cerebral em qualquer localização são os erros de omissão, de tamanho e de rotação, embora vários estudos mostrem que é o número de erros perseverativos que mais eficazmente discrimina entre os indivíduos com lesão e os controlos saudáveis (27). O desempenho global e o tipo de erros cometidos são, não obstante, fortemente influenciados pela localização das lesões. Assim, indivíduos com lesões no hemisfério direito obtêm menos desenhos correctos do que indivíduos com lesões esquerdas (27). As lesões parieto-occipitais estão associadas predominantemente a erros de omissão na prova de reprodução de memória (mas não na reprodução directa), sobretudo se a lesão for direita e se estiver presente hemi-anosognosia. Nos indivíduos com lesões predominantemente occipitais, os erros reflectem essencialmente um defeito primário da percepção, consistindo habitualmente em omissão da figura periférica localizada no hemi-campo visual contra-lateral à lesão (27). Quando as lesões são estritamente parietais, os erros dizem sobretudo respeito à reprodução de memória das relações espaciais entre os objectos (lesões do hemisfério direito), ou da forma dos objectos (lesões parietais esquerdas) (27). Como seria de esperar, os doentes com lesões frontais, mesmo bilaterais, revelam um desempenho superior ao de doentes com lesões posteriores, temporo-occipitais, e até por vezes igual ao de indivíduos saudáveis (27). A extensão das lesões parece estar pouco relacionada com o desempenho no Teste de Benton, independentemente da sua localização (27).

Em indivíduos saudáveis, pelo menos um estudo de ressonância magnética nuclear morfométrica encontrou uma correlação positiva, significativa, entre o volume da substância cinzenta do córtex

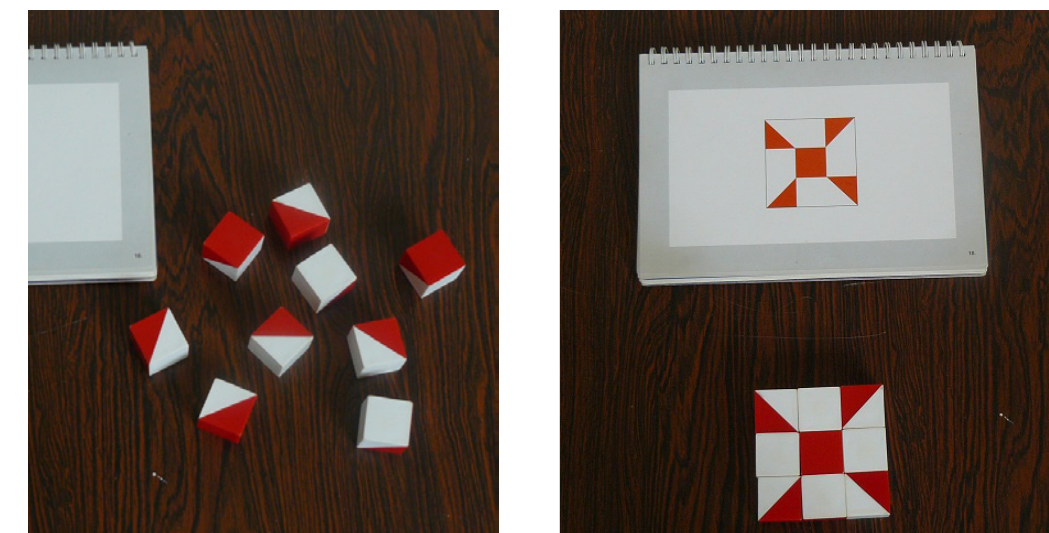
orbito-frontal direito e o número de desenhos correctos, e ainda uma correlação significativa inversa entre aquele volume e o número de erros perseverativos (28). A explicação avançada pelos autores do estudo para esta associação prende-se com o papel determinante do córtex orbito-frontal na recuperação organizada de informação não-verbal armazenada na memória episódica, sobretudo por via da inibição de interferência por informação irrelevante (28).

#### 2.5.4. Prova de Cubos da Escala de Inteligência do Adulto de Wechsler (WAIS)

##### Descrição e estrutura

A Prova de Cubos (*Block Assembly Test*) da WAIS é uma prova de capacidade visuo-construtiva desenvolvida a partir de instrumentos anteriores que se baseavam na reprodução de padrões e figuras geométricas complexas utilizando mosaicos coloridos. A observação por Mayer-Gross, em 1935, de que a dificuldade e, conseqüentemente, a sensibilidade deste tipo de provas aumentam drasticamente se forem utilizadas formas tri-dimensionais (geralmente cubos) influenciou o desenho desta prova. Trata-se, pela sua simplicidade, facilidade de aplicação e fiabilidade, de uma prova de importância central na WAIS, e que, conjuntamente com uma prova de capacidade verbal, tem a capacidade de estimar o quociente de inteligência com uma validade convergente próxima dos 90% (19,26). A prova consiste numa sequência de dez figuras contendo padrões geométricos de complexidade crescente. Cada uma destas figuras pode ser reproduzida combinando um conjunto de quatro a nove cubos bicromáticos brancos e encarnados (ver Figura 5).

Figura 5. Prova de Cubos



As figuras estímulo contêm elementos que é possível reproduzir com um único cubo, e outros elementos mais complexos cuja reprodução requer a combinação de vários cubos. A última figura estímulo apresenta-se rodada 45° em relação às primeiras 9.

### Aplicação e cotação

As figuras estímulo são apresentadas ao examinando uma de cada vez. Na primeira, o examinador exemplifica a reprodução da figura com quatro cubos, pedindo depois ao examinando que faça o mesmo com outros quatro, mantendo sobre a mesa o exemplo a reproduzir. Na segunda prova, repete-se este procedimento, mas desta vez o examinador desfaz a sua reprodução antes de pedir ao examinando que faça a sua. O examinador deve abster-se de emitir quaisquer comentários ou incentivos durante a realização da prova. Não é fornecida ao examinando qualquer informação relativa ao seu desempenho. A reprodução de cada figura tem um limite de tempo que varia de acordo com o grau de dificuldade, estando prevista pontuação adicional em cada figura se a sua reprodução for concluída num tempo inferior a determinado limite. A prova interrompe-se após duas reproduções falhadas consecutivas (reprodução errada ou incapacidade de concluir a reprodução dentro do tempo limite). A pontuação final varia entre 0 e 48.

### Propriedades psicométricas

A Prova de Cubos da WAIS é uma ferramenta neuropsicológica com sólida fiabilidade inter-observadores e teste-reteste. A validade concorrente da Prova de Cubos foi muito recentemente revista por Capruso (2001) (29). Estes autores correlacionaram o desempenho nesta prova com o desempenho na Prova de Orientação Linear, o instrumento padrão para avaliação da apercepção espacial (altamente sensível a lesões parietais posteriores). Encontraram um índice de correlação significativo com  $r = 0.59$ . A validade divergente foi demonstrada pela baixa correlação com os resultados em provas de orientação temporal, compreensão verbal e agilidade motora (*Token Test*), informação geral (escala de conhecimentos gerais da WAIS) e reconhecimento facial (exclusivamente dependente da percepção de objectos). Estes autores demonstraram assim a validade da Prova de Cubos como uma prova de apercepção visuo-espacial, pouco dependente do desempenho noutras áreas, nomeadamente em tarefas de apercepção de objectos. Também não depende da capacidade cognitiva verbal nem da inteligência verbal.

### Correlatos anátomo-funcionais

A resolução das várias etapas da Prova de Cubos requer uma correcta análise da configuração interna e dos detalhes do modelo a reproduzir, dependendo assim da integridade de duas funções distintas: uma função aperceptiva (capacidade de apreensão das formas e da sua orientação no espaço) e uma função executiva construcional (capacidade de planejar, organizar e executar eficazmente a montagem da reprodução correcta com os vários cubos). Em relação à função aperceptiva, o seu desdobramento em apercepção de objectos (formas e padrões) e apercepção espacial (orientação e disposição relativa dos objectos no espaço) – resumida na literatura anglo-saxónica pelo aforismo clássico *What versus Where* – e a sua dependência, respectivamente, do córtex temporal inferior e do córtex parietal posterior, encontram-se abundantemente demonstrados pela neuropsicologia experimental e por estudos de imagiologia funcional e de lesão (29). No que respeita especificamente ao desempenho na Prova de Cubos, os estudos mostram que se encontra igualmente comprometido em lesões do hemisfério esquerdo e direito, embora o compromisso tenda a ser ligeiramente mais frequente e mais grave nos indivíduos com lesões do hemisfério direito. No eixo anterior-posterior o gradiente de frequência e severidade é mais marcado, tendo as lesões posteriores, sobretudo parietais, muito mais impacto no desempenho da Prova de Cubos do que lesões anteriores (p. ex. pré-frontais) (29).

## 2.6. PROCEDIMENTOS DA AVALIAÇÃO

A avaliação de cada indivíduo decorreu numa única sessão, com a seguinte estrutura:

1. Apresentação do estudo, explicação dos objectivos e natureza dos resultados esperados. Colheita do consentimento informado para participação no estudo.
2. Colheita da história médico-cirúrgica e neurológica e avaliação neurológica por um neurologista, incluindo exame neurológico completo e avaliação da severidade da distonia primária de acordo com a *Unified Dystonia Rating Scale*.
3. Symptom Checklist 90 Revised.
4. Colheita da história psiquiátrica por um psiquiatra, incluindo a aplicação da *Mini International Neuropsychiatric Interview* e da *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Rating Scale*.
5. Intervalo de 30 minutos.
6. *Wisconsin Card Sorting Test*.
7. *Colour Word Stroop Test*.
8. Teste de Retenção Visual de Benton.
9. Prova de Cubos da Escala de Inteligência do Adulto de Wechsler.

A decisão de concluir a avaliação numa única sessão impôs-se pela circunstância de a maioria dos examinandos se ter deslocado ao local de avaliação expressamente para a participação no estudo. Sempre que possível, a avaliação psiquiátrica decorreu sem o conhecimento, por parte do examinador, de qual o grupo a que pertencia o examinando, embora em alguns casos as manifestações da distonia fossem suficientemente óbvias para o denunciar. A relação cronológica entre o início das queixas psiquiátricas e o início das queixas neurológicas foi estabelecida *a posteriori* pelo cruzamento dos dados da anamnese neurológica e psiquiátrica. Além de minimizar parcialmente um viés do observador no momento da aplicação da Y-BOCS, este procedimento permitiu ainda minorar o *effort after meaning* que inevitavelmente resultaria da inquirição explícita, junto do examinando, de qual a relação cronológica entre a distonia e as queixas psicopatológicas.

## 2.7. QUESTÕES ÉTICAS

O estudo foi aprovado pela direcção do Hospital de Egas Moniz e pela direcção da Associação Portuguesa de Distonia. Foi pedido, a cada participante, o consentimento informado por escrito, de acordo com os termos da declaração de Helsínquia. Antes da assinatura de cada termo de consentimento foram brevemente apresentados ao participante os objectivos do estudo, as suas bases teóricas, e os procedimentos (anexo VIII). Esta breve apresentação do estudo incluía necessariamente a elucidação clara de que os resultados não teriam qualquer aplicação directa imediata em cada caso individual, nem originariam intervenção terapêutica para além da eventual referência, para os serviços de saúde mental pertinentes, dos casos com indicação para tal.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. *Adv Neurol* 1998;78:1-10.
- (2) Fahn S, Williams DT. Psychogenic dystonia. *Adv Neurol* 1988;50:431-455.
- (3) Marsden CD. Investigation of dystonia. *Adv Neurol* 1998;78:35-44.
- (4) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975 Nov;12(3):189-198.
- (5) Comella CL, Leurgans S, Wu J, Stebbins GT, Chmura T, Dystonia Study Group. Rating scales for dystonia: a multicenter assessment. *Mov Disord* 2003 Mar;18(3):303-312.
- (6) The Dystonia Study Group. Rating scales for dystonia: assessment of reliability of three scales. *Adv Neurol* 2004;94:329-336.
- (7) Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* 1989 Nov;46(11):1012-1016.
- (8) Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989 Nov;46(11):1006-1011.
- (9) Mataix-Cols D, Fullana MA, Alonso P, Menchon JM, Vallejo J. Convergent and discriminant validity of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale Symptom Checklist. *Psychother Psychosom* 2004 May-Jun;73(3):190-196.
- (10) Kennedy BL, Morris RL, Pedley LL, Schwab JJ. The ability of the Symptom Checklist SCL-90 to differentiate various anxiety and depressive disorders. *Psychiatr Q* 2001 Fall;72(3):277-288.
- (11) Mataix-Cols D, Rauch SL, Manzo PA, Jenike MA, Baer L. Use of factor-analyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1999 Sep;156(9):1409-1416.
- (12) Mataix-Cols D, Rosario-Campos MC, Leckman JF. A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2005 Feb;162(2):228-238.
- (13) van den Heuvel OA, Remijnse PL, Mataix-Cols D, Vrenken H, Groenewegen HJ, Uylings HB, et al. The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain* 2009 Apr;132(Pt 4):853-868.
- (14) Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML. Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004 Jun;61(6):564-576.
- (15) Mataix-Cols D, Rauch SL, Baer L, Eisen JL, Shera DM, Goodman WK, et al. Symptom stability in adult obsessive-compulsive disorder: data from a naturalistic two-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 2002 Feb;159(2):263-268.
- (16) Schmitz N, Kruse J, Heckrath C, Alberti L, Tress W. Diagnosing mental disorders in primary care: the General Health Questionnaire (GHQ) and the Symptom Check List (SCL-90-R) as screening instruments. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1999;34:360-366.
- (17) Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
- (18) Heaton RK, Psychological Assessment Resources I. Wisconsin Card Sorting Test manual. Rev a expa ed. Odessa, Fla. P.O. Box 998, Odessa 33556: Psychological Assessment Resources; 1993.
- (19) Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1998.
- (20) Nyhus E, Barcelo F. The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: a critical update. *Brain Cogn* 2009 Dec;71(3):437-451.

- (21) Monchi O, Petrides M, Petre V, Worsley K, Dagher A. Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2001 Oct 1;21(19):7733-7741.
- (22) Golden CJ. Stroop. 2001;n. 226:43.
- (23) Nee DE, Wager TD, Jonides J. Interference resolution: insights from a meta-analysis of neuroimaging tasks. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2007 Mar;7(1):1-17.
- (24) Uttl B, Graf P. Color-Word Stroop test performance across the adult life span. *J Clin Exp Neuropsychol* 1997 Jun;19(3):405-420.
- (25) Stuss DT, Floden D, Alexander MP, Levine B, Katz D. Stroop performance in focal lesion patients: dissociation of processes and frontal lobe lesion location. *Neuropsychologia* 2001;39(8):771-786.
- (26) Floden D, Vallesi A, Stuss DT. Task context and frontal lobe activation in the Stroop task. *J Cogn Neurosci* 2011 Apr;23(4):867-879.
- (27) Benton AL. Trvb. 2002;n. 26:71.
- (28) Steffens DC, McQuoid DR, Welsh-Bohmer KA, Krishnan KR. Left orbital frontal cortex volume and performance on the benton visual retention test in older depressives and controls. *Neuropsychopharmacology* 2003 Dec;28(12):2179-2183.
- (29) Capruso DX, Hamsher K. Constructional ability in two- versus three-dimensions: relationship to spatial vision and locus of cerebrovascular lesion. *Cortex* 2011 Jun;47(6):696-705.



### 3. Análise Estatística

Para a análise estatística dos dados recorreremos ao programa informático *SPSS for Windows*, versão 13. Os dados foram duplamente inseridos na base de dados, por dois elementos da equipa de investigação. No decurso da transcrição dos dados dos processos individuais para a base de dados procedeu-se, a cada 15 novos casos inseridos, à comparação dos dados da base de dados com os dados de três processos individuais escolhidos aleatoriamente.

A análise estatística desenvolveu-se nos seguintes passos: estudo descritivo, comparação entre grupos e entre subgrupos, análise de correlação bivariada, e análise multivariada (regressão linear múltipla e regressão logística). Em todos estes procedimentos seguimos as orientações de Munro (2005), Petrie (2005), e Maroco (2003) (1-3). Em conformidade com as directrizes sugeridas por Whitley e Ball (2002), optámos por apresentar sempre os valores de p pelo menos até à terceira casa decimal, o valor da estatística dos testes aplicados e, quando indicado, uma medida de dispersão (4). Nas poucas excepções a esta regra, ditadas por imperativos de ordem prática, o termo NS (não significativo) corresponde a um valor de  $p > 0.1$ .

#### 3.1. ESTATÍSTICA DESCRITIVA

A descrição das variáveis é apresentada, de acordo com a sua tipologia, do seguinte modo:

- **Variáveis qualitativas categóricas:** cálculo de proporções e tabelas de frequência
- **Variáveis qualitativas ordinais:** mediana, valores extremos
- **Variáveis quantitativas:** média, medidas de dispersão (desvio padrão, variância)

As variáveis resultantes da soma de pontuações em várias sub-escalas ordinais (caso, por exemplo, da *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* ou da *Unified Dystonia Rating Scale*), embora devam, teoricamente, ser tratadas como variáveis qualitativas ordinais, foram tratadas para efeitos de análise estatística e de interpretação dos dados como variáveis quantitativas. Este é hoje um procedimento unanimemente aceite na comunidade científica internacional (3,5).

#### 3.2. COMPARAÇÃO ENTRE GRUPOS E ENTRE SUB-GRUPOS

A normalidade foi explorada com recurso ao teste de Kolmogorov-Smirnov e gráficos Quantil-Quantil. A utilização adicional deste último método é sempre recomendável, dado que a probabilidade de se reter indevidamente a hipótese nula no teste de Kolmogorov-Smirnov aumenta rapidamente em relação inversa com o tamanho da amostra. A homocedasticidade foi verificada com o teste de Levene. As proporções foram comparadas pelo método não paramétrico do Chi-quadrado com correcção de Yates ou pelo teste exacto de Fisher nos casos em que mais de 20% das células na tabela de contingência tinham menos de cinco observações.

Para a comparação de médias entre dois grupos recorreu-se ao teste t de Student no caso de as variáveis serem quantitativas com distribuição normal, substituído pelo teste de Satterthwaite em caso de violação do pressuposto da homocedasticidade. Nas situações em que se optou pelo emparelhamento entre casos e controlos foi utilizado o teste t de Student para amostras emparelhadas. Para a comparação de variáveis ordinais entre grupos, ou nos casos em que a distribuição de uma variável quantitativa não seguia uma distribuição Normal, utilizou-se o teste U de Mann-Whitney.

Os valores de p foram corrigidos para comparações múltiplas recorrendo à correcção de Bonferroni ou ao método menos conservador sugerido por Holm (1979) (6).

A comparação de médias entre três grupos foi explorada pelo método da Análise de Variância a um ou a dois factores, seguida respectivamente por análise *post-hoc* de Bonferroni ou de Scheffé. Para as comparações entre três grupos envolvendo variáveis ordinais recorreremos ao teste de Kruskal-Wallis, seguido, caso se encontrasse pelo menos uma diferença significativa, por uma análise de variância às observações ordenadas seguida de comparações múltiplas *post-hoc* pelo método da *Least Significant Difference*.

#### 3.3. CORRELAÇÕES BIVARIADAS

Para o estudo de correlações, calculámos o coeficiente de correlação de Pearson para pares de variáveis quantitativas com distribuição Normal e correlação linear (avaliada visualmente pela observação dos correspondentes gráficos de dispersão), e o coeficiente de correlação de Spearman para pares de variáveis ordinais ou quantitativas com distribuição significativamente diferente da distribuição Normal, ou sempre que o gráfico de dispersão revelou uma correlação não linear.

#### 3.4. ANÁLISE MULTIVARIADA

Para o estudo da relação entre múltiplas variáveis que a análise de correlações bivariadas revelou estarem significativamente correlacionadas entre si, procedemos a dois tipos de análise multivariada: análise de correlações canónicas e análise de efeitos de mediação e de trajectórias.

##### 3.4.1. Correlações canónicas

A análise de correlações canónicas permite-nos estudar a relação entre um conjunto de variáveis dependentes e um conjunto de variáveis independentes, sem ter que recorrer a múltiplas regressões lineares separadas. Matematicamente, trata-se de um tipo de análise que procura, nos dois conjuntos de variáveis, a combinação linear de variáveis (designada por raiz) que produz a máxima correlação entre os dois conjuntos. Recorremos a este método para estudar a interacção entre variáveis clínicas e demográficas (por exemplo duração da doença, idade ou escolaridade) e o desempenho neuropsicológico. Baseámos a análise dos resultados desta análise nos seguintes indicadores estatísticos (2):

- Coeficientes de correlação canónica, habitualmente designados pela letra R. Expressam a magnitude da correlação linear entre a variável latente contida no conjunto de variáveis independentes e a variável latente contida no conjunto de variáveis dependentes que constituem a função canónica.
- Raízes canónicas, correspondentes aos coeficientes de correlação canónica elevados ao quadrado e que estimam a proporção da variância da variável latente (ou canónica) dependente que é explicada pela variável latente independente.
- Redundância: corresponde à proporção da variância das variáveis originais de um conjunto que é explicada pela variável canónica do outro conjunto; no caso das variáveis dependentes, uma redundância elevada significa que a maior parte da sua variância é explicada pela variável canónica independente nessa raiz.

- Pesos canónicos, que traduzem a contribuição individual de cada variável original para a variável canónica. Valores superiores a 0.3 são considerados significativos.
- Lambda de Wilks: estatística que varia entre 0 e 1 e que indica a proporção da variância das variáveis dependentes que não é explicada pelas variáveis independentes. A significância desta estatística é indicada pelo teste de Bartlett, cuja estatística segue uma distribuição Chi-quadrado e é utilizada para testar a significância da raiz canónica.

Os resultados desta análise guiaram a selecção das variáveis de emparelhamento na comparação do desempenho neuropsicológico entre amostras emparelhadas.

### 3.4.2. Análise de efeitos de mediação e análise de trajectórias (*path analysis*)

A análise de efeitos de mediação e a análise de trajectórias oferecem a possibilidade de estudar, numa perspectiva causal e baseada em pressupostos teóricos apriorísticos, o modo como múltiplas variáveis independentes interagem entre si e com uma variável dependente. Ambas estas formas de análise fazem uso de técnicas de regressão linear. Trata-se, em ambos os casos, de métodos de análise estatística de grande utilidade nas ciências sociais e do comportamento, em que os fenómenos em estudo raramente têm uma única causa e são invariavelmente influenciados por múltiplos factores (1). Para a nossa análise, procedemos primeiramente ao estudo dos efeitos de mediação e de seguida, com base nos resultados desta análise, à análise de trajectórias. Explanaremos sucintamente e por esta ordem estes dois métodos.

Considera-se que ocorre mediação entre uma variável independente e uma variável dependente quando a relação entre elas é mediada por uma terceira variável que transporta o efeito da variável independente sobre a variável dependente (1). A mediação pode ser analisada calculando sucessivamente as duas funções de regressão linear  $Y = \beta_0 + \tau X + \epsilon$  e  $Y = \beta_0 + \tau' X + \beta M + \epsilon$ , em que X é a variável independente cuja influência na variável dependente Y é mediada pela variável mediadora M. Esta última é significativamente influenciada pela variável independente:  $M = \beta_0 + \alpha X + \epsilon$  (7). O efeito mediador traduz-se por uma redução do valor do coeficiente de regressão  $\tau$  no modelo que inclui a variável mediadora em comparação com o modelo simples, que inclui apenas a variável independente, ou seja, podemos afirmar que existe mediação quando  $\tau' < \tau$  e quando o coeficiente de correlação da variável independente X deixa de ser significativo depois de incluída no modelo a variável mediadora M. De forma alternativa, podemos afirmar que não existe mediação quando um dos coeficientes de regressão  $\alpha$  ou  $\beta$  se aproxima de 0 (ou seja, quando  $\alpha\beta=0$ ).

A estatística de Sobel, descrita pela fórmula  $Z = \frac{\alpha\beta}{\sqrt{\beta^2 S\alpha^2 + \alpha^2 S\beta^2 + S\alpha^2 S\beta^2}}$ , permite testar a hipótese nula

$H_0: \alpha\beta=0$ , que, como vimos, equivale à ausência de mediação (1). Esta estatística segue uma distribuição Normal (0;1).  $\alpha$  e  $\beta$  são os estimadores dos coeficientes de regressão não standardizados obtidos pelas sucessivas análises de regressão,  $S\alpha^2$  e  $S\beta^2$  as respectivas variâncias (1,7).

A análise de trajectórias é uma técnica de modelação causal que permite construir modelos em que se representam graficamente os fluxos causa-efeito entre um conjunto de variáveis. Estas podem classificar-se em (1,2):

- Variáveis independentes exógenas: variáveis independentes que não são influenciadas, em termos causais, por nenhuma outra variável no modelo (ou seja, a sua variabilidade é determinada por factores desconhecidos não considerados no modelo) e da qual partem uma ou mais trajectórias causais para as restantes variáveis;
- Variáveis endógenas mediadoras: variáveis cuja variabilidade é influenciada pelas variáveis independentes exógenas e/ou por outras variáveis endógenas do modelo. Trata-se, assim, de variáveis às quais chegam trajectórias causais e da qual partem trajectórias causais;
- Variável endógena dependente: trata-se de uma variável totalmente dependente de outras variáveis no modelo. Apenas recebe trajectórias causais e não partem dela quaisquer trajectórias causais para outras variáveis.

Na representação gráfica do modelo as trajectórias causais são representadas por setas unidireccionais, cujo sentido representa a direcção da relação causa-efeito entre as duas variáveis unidas pela seta. Os efeitos entre as variáveis do modelo classificam-se do seguinte modo (1,2):

- Efeitos directos: relação directa entre duas variáveis, estimada pelo coeficiente de trajectória de uma variável para a outra;
- Efeitos indirectos ou mediadores: a relação entre duas variáveis é total ou parcialmente mediada por uma ou mais variáveis mediadoras que transportam o efeito da variável de partida sobre a variável de chegada. A dimensão do efeito é estimada pelo produto dos sucessivos coeficientes de trajectória que ligam, num mesmo sentido causal, as três ou mais variáveis entre si;
- Efeitos não-analisados: trata-se de efeitos devidos a causas correlacionadas entre duas variáveis independentes exógenas. Este tipo de efeito não tem direcção causal e é representado convencionalmente por uma seta curva bidireccional;
- Efeitos espúrios ou não causais: efeitos não causais entre duas variáveis resultantes da associação de cada uma delas com uma terceira variável. A dimensão deste efeito é estimada por trajectórias compostas em que pelo menos uma das componentes não respeita o sentido causal.

A adição deste tipo de efeitos entre duas variáveis constitui a estimativa, prevista pelo modelo, da correlação entre ambas, na qual se distingue uma componente causal (efeitos directos e indirectos) e uma componente não causal (efeitos não analisados e espúrios). O cálculo das correlações previstas pelo modelo foi feito de acordo com as regras de Wright, que podem ser consultadas em Munro B. (2005) (2).

Para a estimativa dos coeficientes de trajectória seguimos os passos recomendados por Maroco J. (2003) e por Munro B. (2005) (1,2). Num primeiro passo, foram incluídas nas equações de regressão múltipla de cada variável mediadora endógena e da variável dependente todas as trajectórias possíveis. Nos passos seguintes, foram sucessivamente eliminadas as trajectórias com coeficientes de trajectória não significativos, até à obtenção do modelo final. O ajustamento do modelo final aos dados observados na amostra foi testado pelo método do *Root Mean Square Residual* (RMSR), de acordo com a seguinte fórmula (1):

$$RMSR = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^p \sum_{j=i+1}^q (\rho_{ij} - r_{ij})^2}{p+q \cdot C_2}}$$

Este método permite testar o significado estatístico da diferença entre as correlações previstas pelo modelo e as correlações observadas na amostra. Na fórmula,  $\rho_{ij}$  representa o valor das correlações, entre as p+q variáveis, previstas pelo modelo, e  $r_{ij}$  o valor das correlações observadas na amostra. O denominador corresponde ao número total de correlações bivariadas possíveis entre as p+q variáveis. Dado que a distribuição amostral de RMSR não é conhecida, assume-se empiricamente que, se o valor de RMSR for inferior a 0.1, o ajustamento do modelo aos dados é bom (1). Sublinhe-se que um resultado compatível com um bom ajustamento nada nos diz acerca da veracidade das direcções causais postuladas no modelo, mas apenas se o modelo é congruente com os dados colhidos na amostra (2).

3.5. REGRESSÃO LINEAR E LOGÍSTICA

No que respeita às várias análises de regressão múltipla calculadas no decurso da análise dos efeitos de mediação e de trajectórias, utilizámos os seguintes métodos para a validação dos pressupostos da regressão linear:

- Estatística de Durbin e Watson e gráficos de dispersão dos resíduos em função dos valores previstos da variável dependente, para testar o pressuposto da independência dos resíduos e ainda, no caso dos gráficos de dispersão, a existência de *outliers*.
- A normalidade da distribuição dos resíduos foi explorada com recurso a gráficos P-P dos resíduos estandardizados e foi utilizado o teste de Kolmogoroff-Smirnoff para testar a hipótese nula de que os resíduos não estandardizados seguem uma distribuição Normal (0; 1).
- Para o diagnóstico de multicolinearidade observaram-se os valores, fornecidos pelo programa SPSS, de Tolerância e de *Variance Inflation Factor*, assim como os *Eigenvalues* de cada dimensão dos modelos e respectivo *Condition Index* (considerámos como indicadores de multicolinearidade valores superiores a 15, tal como sugerido por Maroco J. 2003) (1).

Finalmente, para o estudo da relação entre variáveis dependentes qualitativas dicotómicas e variáveis independentes quantitativas ou qualitativas, recorremos à regressão logística binária. As variáveis a incluir no modelo final foram seleccionadas pelo método *backward stepwise conditional*. O ajustamento dos modelos foi aferido com o teste de Hosmer-Lemeshow (resultados não significativos indicam um bom ajustamento do modelo), assim como pelo valor da desviância associado ao modelo final (-2 *Log likelihood*), que segue uma distribuição Chi-quadrado com n-k graus de confiança (n = número de observações, k = número de variáveis independentes, incluindo a constante, incluídas no modelo mais simples; valores significativos indicam um mau ajustamento do modelo aos dados) (1,2). A proporção da variância explicada pelo modelo foi extraída das estatísticas de Cox & Snell e de Nagelkerke. Para averiguar a normalidade da distribuição dos resíduos, foi utilizado o teste de Kolmogoroff-Smirnoff para testar a hipótese nula de que os resíduos não estandardizados seguem uma distribuição Normal (0; 1) (1).

3.6. VALORES EXTREMOS (OUTLIERS)

Foram consideradas como *outliers* ligeiros as observações situadas mais do que 1.5 distâncias interquartil abaixo ou acima do percentil 25 ou 75, respectivamente. Consideraram-se valores extremos as observações afastadas mais do que 3 distâncias interquartil daqueles limites (3). Analisámos os

valores extremos caso a caso. Nos casos resultantes de erros de transcrição procedeu-se à correcção do erro. Nos restantes optou-se por excluir da análise o valor extremo apenas quando este resultava claramente de factores confundentes não relacionados com o efeito em estudo, ou ainda nos casos em que os resultados da análise com e sem o *outlier* não diferiam de forma relevante. Nas restantes situações manteve-se o valor extremo na análise, optando-se, quando necessário, por testes não paramétricos.

BIBLIOGRAFIA

(1) Maroco J. Análise estatística com utilização do SPSS. : Edições Sílabo; 2003.

(2) Munro BH. Statistical methods for health care research. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

(3) Petrie A. Medical statistics at a glance. 2nd ed. Oxford: Blackwell; 2005.

(4) Whitley E, Ball J. Statistics review 3: hypothesis testing and P values. Crit Care 2002 Jun;6(3):222-225.

(5) Fernando Miguel T. Xavier. Avaliação de Qualidade em Serviços de Psiquiatria e Saúde Mental - Estudo Multidimensional dos Cuidados Prestados a Doentes com Esquizofrenia. Lisboa: Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa; 1999.

(6) Holm S. A simple sequential rejective multiple test procedure. Scan J Statist 1979;6:65-70.

(7) Baron RM, Kenny DA. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. J Pers Soc Psychol 1986 Dec;51(6):1173-1182.

4. Resultados

4.1. PSICOPATOLOGIA

4.1.1. Características gerais e demográficas

Na tabela 10, estão resumidas as características demográficas dos três grupos estudados. As mulheres encontravam-se sub-representadas no grupo de doentes com distonia focal primária, no qual perfaziam apenas 33% do total, em contraste com os 61% do grupo de controlos doentes. Os três grupos não diferiam em termos de idade, escolaridade, ou percentagem de indivíduos em situação laboral activa. Entre os doentes com distonia, os doentes com blefaroespasmos eram significativamente mais velhos do que os doentes com torticollis ou com câibra do escrivão – 64.1 (10.1) vs. 50.7 (11.2) e 45.7 (14.6), respectivamente, F = 7,93, P = 0.001 (no anexo IX apresentamos o resumo da comparação dos três subgrupos de doentes com distonia focal primária). A duração da doença e a idade no início da doença foram igualmente semelhantes nos doentes com distonia focal primária e nos controlos doentes. Entre os doentes com distonia, os que trabalhavam tinham um valor médio na escala de gravidade da distonia (UDRS) significativamente inferior ao valor médio dos seus congéneres em situação de baixa, desemprego ou reforma: 4.8 (3.9) vs. 6.5 (2.6), P = 0.043 (Z = -2.026).



Tabela 10. Características demográficas dos três grupos

	Distonia (n=45)	P1 (I.C.)	Controlos (n=46)	P2 (I.C.)	Saudáveis (n=30)	P3 (I.C.)	estatística
Idade	54.1 (13.9)	1 (-5.3;8.0)	52.8 (11.4)	0.7 (-3.8;11.1)	49.1 (14.0)	0.31 (-2.4;12.5)	F=1.374
Escolaridade	9.1 (4.8)	1 (-1.9;3.0)	8.6 (5.0)	1 (-3.2;2.3)	9.1 (4.5)	1 (-2.7;2.8)	F=0.155
Masc./ Fem.	30/15	0.045	18/28	1	14/16	0.414	
Duração doença	9.8 (8.6)	0.136	6.9 (7.1)				t=1.47
Idade no início da doença	44.4 (14.2)	0.315	47.4 (11.1)				t=-1.01
Situação laboral activa	68.8%	1	75%	1	79.2%	1	

Os valores indicados são: média (desvio padrão), ou número de indivíduos (masc./fem.), ou percentagem (situação laboral); I.C = Intervalo de confiança da diferença

4.1.2. Y-BOCS e SCL-90R

Os doentes com distonia apresentaram valores médios na escala de intensidade de sintomas obses-sivo-compulsivos (Y-BOCS) significativamente superiores aos valores médios dos dois grupos de controlo. Os dois grupos de indivíduos doentes (distonia focal primária e controlos doentes) apre-sentaram pontuações médias significativamente superiores às dos controlos saudáveis nas escalas de somatização, ansiedade generalizada e índice global de severidade da SCL-90R.

No grupo de doentes com distonia, a pontuação na Y-BOCS estava significativamente correlaciona-da com as escalas de somatização, ansiedade, fobia, depressão e de severidade global da SCL-90R. O mesmo se verificou no grupo de controlos periféricos e no grupo de controlos saudáveis (correla-ção com o índice global de severidade: r = 0.54, P<0.001; r = 0.45, P = 0.002; r = 0.8, P<0.001, para cada grupo respectivamente). No grupo de doentes com distonia, a pontuação na escala UDRS não se correlacionou com a pontuação global da Y-BOCS, nem com a pontuação nas escalas da SCL-90R. Não se observou qualquer correlação entre a duração da distonia e a sua gravidade, (mesmo analisando separadamente os doentes tratados com toxina botulínica e os não tratados), nem entre a duração da distonia e as escalas de psicopatologia.

Para a comparação das pontuações médias nas subescalas adicionais da Y-BOCS, aplicámos a Aná-lise de Variância aos valores ordenados, seguido de análise *post-hoc* com o teste de *Least Significan-ce Difference*. Verificou-se que a pontuação na escala de crítica para o patológico (na qual valores mais elevados correspondem a menor consciência do patológico) a pontuação dos doentes com distonia diferiu significativamente da dos dois grupos de controlo (P<0.001 em ambos os casos), mas estes não diferiram entre si (P = 0.877). Na escala de evitação, os doentes com distonia apresen-taram também pontuações mais elevadas do que os dois grupos de controlo (P = 0.018 e P = 0.003, respectivamente), que mais uma vez não diferiram entre si (P = 0.35).

Tabela 11. Pontuação da Y-BOCS e da SCL-90R nos doentes com distonia primária, controlos periféricos e controlos saudáveis

	Distonia (n=45)	P1 (C.I.)	Controlos (n=46)	P2 (C.I.)	Saudáveis (n=30)	P3 (C.I.)	F
Y-BOCS	11.3 (7.2)	<0.001 (2.4;7.9)	6.2 (4)	0.53 (-1.4;4.9)	4,4 (4.2)	<0.001 (-3.8;-10)	16.9
Y-BOCS gravidade	1.5 (0;4)	0.005	1 (0;2)	0.064	0 (0;3)	<0.001	8.46
Somatização	1.25 (0.58)	0.08 (-.78;03)	1.62 (0.96)	<0.001 (.37;1.2)	0.82 (0.56)	0.007 (-.76;-.1)	10.5
Ansiedade	1.24 (0.69)	0.97 (-.31;44)	1.18 (0.79)	0.001 (.2;89)	0.64 (0.43)	<0.001 (-.92;-3)	8.24
Depressão	1.14 (0.64)	1.0 (-.47;24)	1.3 (0.74)	0.054 (-.005;.79)	0.86 (0.71)	0.28 (-.12;68)	2.93
Fobia	0.67 (0.7)	1.0 (-.38;32)	0.7 (0.67)	0.085 (-.03;67)	0.38 (0.57)	0.144 (-.07;65)	2.46
Índice global	1.1 (0.57)	1.0 (-.36;24)	1.16 (0.63)	0.014 (.06;73)	0.77 (0.53)	0.049 (-.67;-.001)	4.53

Os valores da escala de gravidade da Y-BOCS são: mediana (valores extremos)

Tabela 12. Pontuação dos três grupos nas escalas adicionais da Y-BOCS

	Y-BOCS evitamento	Y-BOCS indecisão	Y-BOCS responsabilidade patológica	Y-BOCS lentidão	Y-BOCS dúvida patológica	Y-BOCS crítica
Distonia	0 (0;3)	0 (0;2)	0 (0; 3)	0 (0;3)	1 (0;2)	1 (0;3)
Controlos doentes	0 (0;2)	0 (0;2)	0 (0;3)	0 (0;1)	1 (0;2)	0 (0;2)
Saudáveis	0 (0;2)	0 (0;2)	0 (0;2)	0 (0;1)	1 (0;2)	0 (0;4)
X²	9.86	1.18	5.16	3.32	0.78	29.24
P	0.007	0.55	0.076	0.19	0.68	<0.001

Os valores apresentados são: Mediana (Valores extremos)  
Chi-Quadrado e P: Teste de Kruskal-Wallis

Onze (24%) dos doentes com distonia primária – cinco doentes com blefaroespasma, quatro com torticollis e dois com câibra do escritor – apresentavam uma pontuação na Y-BOCS superior a 16. Sete (63.6%) destes doentes eram do género feminino, contra apenas 8 (23.5%) dos doentes com distonia e pontuação na Y-BOCS abaixo daquele valor (Teste Exacto de Fisher, P = 0.026). Nenhum dos indivíduos dos dois grupos de controlo pontuou acima deste limiar na Y-BOCS. A comparação deste subgrupo de doentes com os doentes com distonia e pontuação na Y-BOCS igual ou inferior a 16 revelou que os primeiros não só apresentavam pontuações mais elevadas nas escalas de ansie-dade generalizada, depressão e índice de severidade global da SCL-90R, como tinham uma maior duração de distonia (tabela 13). A pontuação média desets doentes na escala UDRS não diferiu do observado nos doentes com valores na Y-BOCS<16.

Tabela 13. Comparação dos doentes com distonia e Y-BOCS > 16 com os doentes com distonia e Y-BOCS ≤ 16

	UDRS	Duração	Ansiedade Generalizada	Depressão	Índice de Gravidade Global
Y-BOCS>16	6.9 (4.9)	14.36 (11.96)	1.74 (0.71)	1.66 (0.64)	1.51 (0.45)
Y-BOCS≤16	5.2 (3.8)	6.65 (4.2)	1.06 (0.6)	0.95 (0.52)	0.97 (0.53)
T		2.096	3.106	3.731	3.036
P (C.I.)	0.24	0.06†(-0.4;15.8)	0.009† (0.24;1.12)	0.004† (0.33;1.1)	0.008† (0.18;0.96)

Os valores apresentados são: média (desvio padrão)

† Os valores apresentados são: valores de P para teste T bilateral para duas amostras independentes, corrigidos para comparações múltiplas (Intervalo de Confiança da diferença)

4.1.3. Conteúdo das obsessões e compulsões

Noventa e três por cento (42) dos doentes com distonia focal primária, 85% (39) dos controlos doentes e 80% (24) dos controlos saudáveis referiram algum tipo de sintoma obsessivo-compulsivo, na maioria dos casos sintomas ligeiros e com pouco significado clínico. As obsessões predominantes, quer no grupo de doentes com distonia, quer nos dois grupos de controlo, foram as obsessões de contaminação, seguidas pelas obsessões de agressão e, nos dois grupos de indivíduos com doença crónica, obsessões de somatização (tabela 14). As compulsões de verificação predominaram nos três grupos, seguidas pelas compulsões de lavagem e de limpeza. No subgrupo de doentes com distonia e pontuação na Y-BOCS > 16, as obsessões de contaminação predominavam em 10 dos 11 doentes (90% vs. 33.3% nos doentes com distonia e pontuação na Y-BOCS ≤ 16, Chi-Quadrado de Pearson P = 0.001), e as compulsões de limpeza/ lavagem predominavam em 9 dos 11 doentes (81.8% vs 12.1% dos doentes com distonia e Y-BOCS total ≤ 16, P< 0.001).

Tabela 14. Conteúdo das obsessões e compulsões nos doentes com distonia primária, controlos periféricos e controlos saudáveis

Conteúdo das obsessões	Distonia (n=42)	Controlos periféricos (n=39)	Saudáveis (n=24)
Agressão	17.1%	12.8%	11.1%
Contaminação	51.2%	61.5%	50.0%
Sexual	0	2.6%	0
Religião/ Moral	2.4%	0	0
Simetria/ Exactidão	2.4%	0	5.6%
Somáticas	14.6%	12.8%	0
Miscelâneas	12.2%	10.3%	33.3%

Conteúdo das compulsões	Distonia (n=45)	Controlos periféricos (n=46)	Saudáveis (n=30)
Limpeza/ Lavagem	32.5%	34.4%	10.5%
Verificação	50.0%	46.9%	63.2%
Repetição	2.5%	3.1%	0
Arrumação	0	3.1%	5.3%
Acumulação/Recolecção	2.5%	9.4%	0
Miscelânea	12.5%	3.1%	21.1%

4.1.4. Diagnósticos psiquiátricos

Sessenta por cento (27) dos doentes com distonia focal primária preenchiam critérios para pelo menos um dos diagnósticos psiquiátricos pesquisados pela MINI modificada, utilizada no presente estudo (tabela 15). Este subgrupo de doentes com distonia tinha uma pontuação média na escala de gravidade da distonia significativamente superior à dos doentes com distonia sem nenhum diagnóstico psiquiátrico: 6.04 (±4.0) vs. 3.41 (±1.57), P = 0.005 (t = 2.54). Não encontrámos diferenças de género, de situação laboral, de duração da doença ou na proporção de doentes tratados com toxina botulínica, entre os doentes com distonia com e sem um diagnóstico psiquiátrico.

A diferença entre os três grupos no que respeita à prevalência de POC e de agorafobia foi quase significativa, passando mesmo a ser significativa quando agrupámos os quatro casos de agorafobia e o caso de perturbação de pânico com agorafobia numa única categoria (P = 0.032, Teste Exacto de Fisher=5.499).

Tabela 15. Diagnósticos psiquiátricos nos doentes com distonia, controlos periféricos e controlos saudáveis

	Distonia (n=45)		Controlos periféricos (n=46)		Controlos saudáveis (n=30)		P
	Número de casos	%	Número de casos	%	Número de casos	%	
Sem psicopatologia	18	40.0%	21	41.3%	17	56.6%	NS
Depressão major	2	4.4%	5	10.9%	2	6.7%	NS
Depressão major – ep. anterior	15	33.3%	15	32.6%	9	30%	NS
Distímia	0		2	4.3%	1	3.3%	NS
Ep. hipomaniaco (ep. anterior)	1	2.2%	1	2.2%	0		
Ansiedade generalizada	7	15.6%	10	21.7%	5	16.7%	NS
Agorafobia *	4	8.9%	0		1	3.3%	0.09
Pert. de pânico ± agorafobia	1	2.2%	1	2.2%	0		NS
Fobia social	1	2.2%	0		0		NS
Pert. pós-stress traumático *	1	2.2%	0		1	3.3%	NS
POC	3	6.7%	0		0		0.063
Síndrome psicótico *	2	4,4%	0		0		
Perturbação de somatização	0		0		1	3,3%	
Abuso de heroína (em remissão)	0		1	2.2%	0		NS
Abuso de álcool (em remissão)	2	4.4%	2	4.3%	0		NS

P: Teste Exacto de Fisher; NS: p> 0.1

\* episódio actual ou passado

Em dois dos cinco casos com distonia e agorafobia simples/pânico com agorafobia, a perturbação de ansiedade teve início vários anos antes da distonia (vinte anos antes, num dos casos). Nos restantes três, o início da perturbação de ansiedade foi posterior ou concomitante com o início da doença do movimento. Quanto aos três casos de POC, esta surgiu em simultâneo com a distonia focal primária num deles, dois anos antes da distonia noutro caso, e dezoito anos após a distonia no terceiro caso. Finalmente, no que diz respeito às restantes categorias diagnósticas, verificou-se uma distribuição balanceada entre casos com início antes da distonia focal e casos com início após esta (tabela 16).

Tabela 16. Relação temporal entre o início dos síndromes psiquiátricos e o início dos sintomas motores

	Número de casos	Início antes da distonia	Início após a distonia
Sem psicopatologia	18		
Depressão major	2		2
Depressão major – episódio anterior	15	7	8
Episódio hipomaniaco (ep. anterior)	1	1	
Ansiedade generalizada	7	3	4
Agorafobia	4	1	3
Perturbação de pânico + agorafobia	1	1	
Fobia social	1		1
Perturbação pós-stress traumático	1	1	
Perturbação obsessivo-compulsiva	3	1	2
Síndrome psicótico	2		2
Abuso de álcool (em remissão)	2	1	1

4.1.5. Toxina botulínica

Trinta e um dos 45 doentes com distonia focal primária tinham sido referenciados para tratamento com toxina botulínica, embora apenas 27 (60% do total) estivessem a cumprir regularmente o tratamento. O intervalo de tempo médio entre tratamentos era de 4.1 meses (desvio padrão 3.1 meses), variando entre 2 e 18 meses. Não encontramos diferenças entre os doentes tratados e não tratados em termos de situação laboral, escolaridade ou duração da distonia. A comparação entre doentes tratados e não tratados quanto à intensidade da psicopatologia foi limitada aos indivíduos em situação laboral activa, de modo a controlar o efeito dos vários factores psico-sociais não medidos, passíveis de interagir com a situação laboral e com influência na pontuação das escalas de psicopatologia. Não encontramos diferenças entre doentes tratados e não tratados no que se refere à pontuação total da Y-BOCS (tabela 17). Contudo, os doentes tratados apresentavam pontuações significativamente mais baixas do que os doentes não tratados nas sub-escalas de somatização, ansiedade e fobia da SCL-90R. Não encontramos qualquer correlação significativa da pontuação nas escalas de psicopatologia com o número de dias decorridos desde o último tratamento com toxina, ou com o intervalo de tempo entre tratamentos.

Tabela 17. Comparação dos doentes com distonia tratados com toxina botulínica com os doentes não tratados

	Y-BOCS	SCL-90R Somatização	SCL-90R Depressão	SCL-90 Ansiedade	SCL-90 Fobia	SCL-90 Índice global
Tratados (n=10)	10.9 (4.8)	0.89 (0.56)	0.69 (0.56)	0.84 (0.59)	0.24 (0.4)	0.77 (0.54)
Não tratados (n=12)	10.9 (7.1)	1.42 (0.47)	1.24 (0.58)	1.59 (0.54)	0.87 (0.79)	1.28 (0.53)
Z	0.231	2.317	2.181	2.38	2.242	2.052
P	1	0.042	0.06	0.034	0.05	0.086

Os valores apresentados são: média (desvio padrão)  
P: teste Mann-Whitney, corrigido para comparações múltiplas

4.1.6. Regressões logísticas

De maneira a estudar o impacto da doença do movimento na capacidade laboral dos doentes com distonia, procedemos a uma análise de regressão logística binária, com a variável dicotómica “situação laboral” como variável dependente e as variáveis “tratamento com toxina botulínica”, “escolaridade”, “pontuação na escala de gravidade da distonia” (UDRS) e “duração da doença” como variáveis independentes no modelo inicial. Foram excluídos desta análise os indivíduos com idade superior a 65 anos. Pelo método de exclusão progressiva condicional (*backward stepwise conditional*) obtivemos um modelo final em que apenas figuram como variáveis significativas o número de anos de escolaridade e a pontuação na escala UDRS. Como se pode ver na tabela 18, cada aumento de um ano na escolaridade está associado a um aumento de cerca de 50% das *odds* de estar em situação laboral activa, enquanto cada aumento de um ponto na escala UDRS está associado a uma redução de cerca de 30% das *odds* de estar em situação laboral activa. A diferença irrisória nos valores da desviância com e sem as variáveis “tratamento com toxina botulínica” e “duração da doença” permite-nos reter a hipótese nula de que os coeficientes de regressão logística destas variáveis têm o valor 0. O teste de Hosmer-Lemeshow (Chi-quadrado = 12,648; p=0,125), assim como o valor da desviância associado ao modelo final (-2 *Log likelihood*= 27,921, com 32 graus de liberdade, p>0,1), indicam que o ajustamento do modelo é aceitável (no anexo X pode consultar-se o resultado completo da análise de regressão, extraído do programa SPSS for Windows). O modelo final permite explicar 38% a 52% da variância, tal como estimado pelas estatísticas de Cox & Snell e de Nagelkerke. Os resíduos (diferença entre a probabilidade observada de estar laboralmente activo e a probabilidade prevista pelo modelo) têm uma distribuição normal (Teste de Kolmogorov-Smirnov, Z=1,085; p=0,189).

Tabela 18. Regressão logística. Variável dependente: situação laboral

Variável	B	Erro padrão	Chi-quadrado de Wald	P	Odds-ratio estimados	I.C. do odds-ratio
Escolaridade	0.421	0.168	6.285	0.012	1.52	1.1 ; 2.12
UDRS	-0.339	0.156	4.74	0.029	0.71	0.53 ; 0.97
Constante	-0.910	1.134	0.644	0.422	0.40	



Para o estudo da relação entre as características clínicas da distonia focal primária e o risco de apresentar uma perturbação psiquiátrica actual, procedemos a uma regressão logística binária com a variável dicotómica “diagnóstico psiquiátrico actual” como variável dependente, e as variáveis “idade”, “duração da doença”, “tratamento com toxina botulínica” (dicotómica) e “pontuação na escala de gravidade da distonia” como variáveis independentes. Pelo método de exclusão progressiva condicional (*backward stepwise conditional*) obtivemos um modelo final em que figuram como variáveis independentes significativas a idade, a gravidade da distonia (pontuação na escala UDRS) e o tratamento com toxina botulínica. Como se pode ver na tabela 19, cada aumento da idade em um ano está associado a uma redução de cerca de 10% das *odds* de apresentar um diagnóstico psiquiátrico no momento do estudo. Cada aumento de um ponto na escala UDRS está associado a um aumento de 40% nas *odds* de apresentar um diagnóstico psiquiátrico no momento do estudo. Os indivíduos não tratados com toxina botulínica têm cerca de 19 vezes mais *odds* de apresentar um diagnóstico psiquiátrico actual do que os indivíduos tratados. A diferença irrisória nos valores da desviância com e sem a variável “duração da distonia” permite-nos reter a hipótese nula de que o coeficiente de regressão logística desta variável tem o valor 0. O teste de Hosmer-Lemeshow (*Chi-quadrado* = 1.45; *p* = 0.994), assim como o valor da desviância associado ao modelo final (*-2 Log likelihood* = 31.315, com 40 graus de liberdade, *p*>0.1), indicam que o ajustamento do modelo é bom (ver anexo XI). O modelo final permite explicar 26% a 41% da variância, tal como estimado pelas estatísticas de Cox & Snell e de Nagelkerke. A distribuição dos resíduos (diferença entre a probabilidade observada de estar laboralmente activo e a probabilidade prevista pelo modelo) revelou-se significativamente diferente da curva Normal 0.1 (Teste de Kolmogorov-Smirnov, *Z* = 1.968; *p* = 0.001), pelo que as conclusões desta análise deverão ser encaradas com alguma reserva.

Tabela 19. Regressão logística. Variável dependente: diagnóstico psiquiátrico actual

Variável	B	Erro padrão	Chi-quadrado de Wald	P	Odds-ratio estimados	I.C. do odds ratio
Tox. botul.	2.919	1.238	5.557	0.018	18.532	1.6 ; 209.9
Idade	-0.11	0.051	4.821	0.028	0.895	0.81 ; 0.988
UDRS	0.339	0.148	5.26	0.022	1.404	1.05 ; 1.876
Constante	0.594	1.778	0.112	0.738	1.812	

4.2. NEUROPSICOLOGIA

4.2.1. Comparações bivariadas

4.2.1.1. Wisconsin Card Sorting Test

Em média, doentes e controlos saudáveis apenas conseguiram concluir três a quatro categorias no WCST, não se tendo verificado diferenças significativas entre casos e controlos nesta variável. No entanto, os doentes com distonia não só realizaram um número significativamente inferior de tentativas bem sucedidas (número de ensaios correctos), como cometeram um número significativamente

maior de erros. Esta diferença no número total de erros deveu-se essencialmente a uma frequência significativamente maior de erros perseverativos nos doentes com distonia, não se tendo encontrado diferenças em termos de erros não-perseverativos. Os doentes com distonia produziram, além disto, um maior número de respostas perseverativas do que os indivíduos saudáveis. Não foram encontradas diferenças em termos de capacidade de aprendizagem e de capacidade de manter o padrão de resposta.

Tabela 20. Wisconsin Card Sorting Test

	Distonia (n=45)	Controlos (n=27)	t	P	I.C.
Número de categorias	3.16 (2)	3.7 (1.84)	1.16	0.98	-0.39; 1.49
Nº de ensaios correctos	65.49 (15.59)	73.35 (11.74)	2.228	0.114	0.82; 14.89
Número de erros	54.44 (24.5)	41.16 (16.88)	-2.308	0.094	-21.99; -1.59
Percentagem de erros	43.62 (17.48)	33.88 (11.04)	-2.852	0.024	-16.56; -2.92
Respostas perseverativas	36.29 (27.59)	22.26 (11.3)	-3.016	0.016	-23.32; -4.74
% Respostas perseverativas	29.51 (21.69)	18 (8.18)	-3.201	0.008	-18.7; -4.32
Erros perseverativos	30.24 (21.18)	19.85 (9.37)	-2.858	0.024	-17.65; -3.13
% Erros perseverativos	24.02 (16.8)	16.15 (6.67)	-2.897	0.02	-13.3; -2.44
Erros não-perseverativos	23.96 (16.29)	24.78 (15.51)	0.211	1	-6.95; 8.59
% Erros não-perseverativos	19.13 (12.31)	20.63 (11.48)	0.512	1	-4.33; 7.33
Nº ensaios 1ª categoria	36.6 (41.12)	29.19 (30.96)	-0.809	1	-25.7; 10.87
Failure to Maintain Set	1.6 (2.81)	1.96 (3.44)	0.488	1	-1.12; 1.85
Aprendizagem	-5.5 (8.9)	-4.84 (10.44)	0.258	1	-4.52; 5.85

Cerca de 22% dos doentes com distonia apresentaram um número de erros perseverativos no WCST acima do limiar patológico, contra apenas 8% dos controlos saudáveis. Esta diferença não foi, contudo, significativa (*p*=0,191, Chi-quadrado com correcção de Yates).

4.2.1.2. Teste de Stroop

Não foram encontradas diferenças significativas entre os doentes com distonia e os controlos saudáveis no desempenho desta prova (tabela 21). Os doentes com distonia demoraram em média mais dois segundos a completar a parte D da prova, embora a significância desta diferença (*P*=0,057) não tenha sobrevivido à correcção para comparações múltiplas. Apesar de o número de erros e o tempo dispendido na prova de interferência (parte C) terem sido superiores nos doentes com distonia, a diferença em relação ao grupo de controlo não foi significativa.

Tabela 21. Teste de Stroop

	Distonia (n= 44)	Controlos (n=27)	T	P	I.C.
Parte D (segundos)	16.57 (4.88)	14.46 (3.45)	-1.938	0.113	-4.29; 0.06
Parte C (segundos)	39.67 (18.69)	33.64 (11.43)	-1.487	0.281	-14.13; 2.06
C-D (segundos)	23.03 (17.33)	19.51 (10.36)	-0.94	0.694	-11; 3.95
(C-D)/D	1.42 (0.91)	1.39 (0.72)	-0.162	1	-0.45; 0.38
Nº Erros Parte C	3.27 (4.71)	2.31 (3.27)	-0.921	0.71	-3.06; 1.13

4.2.1.3. Teste de Retenção Visual de Benton

Os doentes com distonia produziram, em média, um número menor de desenhos correctos na Prova de Retenção Visual de Benton do que o grupo de controlo (6 *vs* 7 desenhos). Embora o intervalo de confiança para esta diferença exclua o valor 0, após correcção para comparações múltiplas o valor de P associado deixou de ser significativo (tabela 22). Os doentes com distonia ficaram, além disso, em média, mais longe do resultado esperado para o seu grupo etário e de escolaridade em termos de desenhos correctos, quando comparados com o grupo de controlos saudáveis (variável “diferença de desenhos correctos”). Este desvio significativamente maior em relação ao esperado no número de desenhos correctos deveu-se essencialmente a um maior número de respostas perseverativas e de distorções no grupo de doentes com distonia (diferença não significativa neste último caso).

Tabela 22. Teste de Retenção Visual de Benton

	Distonia (n=44)	Controlos (n=27)	t	P	I.C.
Número de desenhos correctos	5.95 (2.13)	6.93 (1.57)	2.048	0.13	0.03; 1.92
Número de erros	6.55 (4.04)	5.26 (3.12)	-1.415	0.478	-3.1; 0.53
Diferença de desenhos	0.72 (1.7)	-0.26 (1.35)	-2.541	0.038	-1.75; -0.21
Diferença de erros	-0.33 (4.5)	1.07 (2.76)	1.614	0.327	-0.33; 3.13
Erros perseverativos	1.23 (1.41)	0.62 (0.7)	-2.419	0.053	-1.12; -0.11
Omissões	0.93 (1.47)	0.63 (1.21)	-0.889	1	-0.98 0.38
Distorções	2.47	1.72	-1.732	0.26	-1.5; 0.11
Deslocações	0.77 (0.92)	0.63 (0.79)	-0.642	1	-0.57; 0.29
Rotações	0.67 (0.87)	0.85 (1.38)	0.663	1	-0.36; 0.71
Tamanho	0.51 (1.14)	0.22 (0.42)	-1.505	0.407	-0.67; 0.1

A diferença entre desenhos correctos obtidos e esperados situou-se acima do limiar patológico em 27.3% dos doentes com distonia, contra apenas 3.7% dos indivíduos saudáveis (p= 0.029, Chi-quadrado com correcção de Yates).

4.2.1.4. Prova de Cubos da WAIS

Não foram encontradas diferenças significativas entre os doentes com distonia e o grupo de controlo no desempenho desta prova, embora a pontuação média fosse marginalmente inferior no grupo de doentes com distonia.

Tabela 23. Prova de Cubos

	Distonia (n= 45)	Controlos (n=27)	T	P	I.C.
Pontuação Cubos	27.09 (8.7)	28.67 (7.84)	0.772	0.443	-2.5; 5.65

4.2.1.5. Comparação de amostras emparelhadas de doentes com distonia e controlos com doença neurológica periférica fenomenologicamente equivalente

Obtivemos 22 pares de casos/controlos emparelhados para o tipo de limitação funcional, idade, género e, sempre que possível, escolaridade<sup>4</sup>. Os 22 casos de distonia compreendem 6 casos de blefaroespasmos, 8 casos de *torticollis* e 8 casos de câibra do escrivão, perfazendo um total de 14 homens e oito mulheres. A pontuação média dos doentes com distonia primária na UDRS foi de 5.64 (desvio padrão = 4.19). De modo a minimizar a necessidade de correcções para comparações múltiplas, apenas incluímos, na comparação de amostras emparelhadas de doentes e controlos com doença crónica, as variáveis para as quais encontramos diferenças significativas na comparação entre doentes e controlos saudáveis.

Características de base dos dois grupos e pontuação na SCL-90R

Os resultados dos testes t para amostras emparelhadas mostram que o emparelhamento em termos de idade foi quase perfeito (52,68 *vs.* 52,36), e o emparelhamento para os anos de escolaridade foi também muito bem sucedido (8.91 *vs.* 10.27).

Tabela 24. Comparação de amostras emparelhadas (distonia vs controlos doentes): características de base dos dois grupos

	Distonia (n=22)	Controlos (n=22)
Idade	52.68 (13.49)	52.36 (12.37)
Educação	8.91 (4.81)	10.27 (5.17)
Depressão	0.89 (0.56)	1.1 (0.82)
Ansiedade	1.03 (0.61)	1.05 (0.92)
Grav. geral	0.91 (0.48)	1.0 (0.72)

4 A decisão de emparelhar para a idade e escolaridade baseou-se nos resultados da análise de correlações canónicas (ver adiante).

Wisconsin Card Sorting Test

No WCST, os doentes com distonia mostraram um desempenho francamente inferior ao do grupo de controlo com doença crónica, com diferenças muito significativas no número de respostas perseverativas e de erros perseverativos. Os doentes com distonia cometeram, além disso, um maior número de erros em geral, embora o grau de probabilidade associado à diferença ultrapasse ligeiramente o limiar de significância após correcção para comparações múltiplas.

Tabela 25. Comparação de amostras emparelhadas (distonia vs controlos doentes): Wisconsin Card Sorting Test

	Distonia	Controlos	t	P	I.C.
Nº categorias	3.27 (1.7)	3.91 (1.87)	-1.779	0.178	-1.38; 0.11
Nº ensaios correctos	67.29 (13.83)	71.62 (14.25)	-1.956	0.128	-8.95; 0.29
Nº erros	55 (19.73)	45.55 (22.72)	2.368	0.055	1.15; 17.76
Respostas perseverativas	39.59 (25.64)	26.2 (13.44)	3.017	0.014	4.17; 22.65
Erros perseverativos	32.32 (19.19)	23.45 (12.15)	2.629	0.032	1.85; 15.88
Erros não perseverativos	21.64 (12.13)	22.77 (14.14)	-0.277	1	-9.67; 7.39

Prova de Retenção Visual de Benton

Na Prova de Benton, os doentes com distonia revelaram mais uma vez um desempenho inferior ao do grupo de controlo, patente no menor número médio de desenhos correctos (5.68±1.96 vs 6.86±1.58, P=0.03). O número médio de respostas perseverativas foi também superior no grupo de doentes com distonia, com um grau de probabilidade associada próximo de limiar de significância (1.23±1.38 vs. 0.59±0.73, P = 0,085).

Tabela 26. Comparação de amostras emparelhadas (distonia vs controlos doentes): Prova de Retenção Visual de Benton

	Distonia	Controlos	T	P	I.C.
Nº desenhos correctos	5.68 (1.96)	6.86 (1.58)	-2.326	0.03	-2.24; -0.13
Dif. desenhos correctos	0.86 (1.49)	0.05 (1.68)	1.748	0.095	-0.16; 1.79
Nº de erros	6.55 (3.45)	5.23 (2.69)	1.685	0.107	-0.31; 2.95
Diferença de erros	-0.68 (3.2)	0.32 (2.36)	-1.436	0.166	-2.45; 0.45
Erros perseverativos	1.23 (1.38)	0.59 (0.73)	1.81	0.085	-0.1; 1.37

4.2.1.6. Comparação entre doentes com distonia focal primária com Y-BOCS>16 e com Y-BOCS≤16

De forma a pesquisar possíveis diferenças de desempenho cognitivo entre doentes com distonia focal primária com e sem SOC significativos, procedemos a uma comparação de amostras emparelhadas para a idade, sexo e, na medida do possível, escolaridade. Obtivemos nove pares de indivíduos emparelhados para aquelas características. Não foi possível emparelhar dois dos indivíduos com Y-BOCS>16, em parte por os dois subgrupos serem muito díspares em termos de proporção homens/mulheres. O emparelhamento em termos de idade foi quase perfeito, como se pode observar na tabela 27. O emparelhamento para o número de anos de escolaridade foi menos bem sucedido, embora a diferença entre os dois grupos não seja significativa (p=0,116). Dada a necessidade, perante o baixo valor de n, de minimizar o número de variáveis incluídas nesta análise, optámos por apenas incluir como variáveis neuropsicológicas o número e percentagem de respostas perseverativas do WCST e o número de desenhos correctos da Prova de Benton, uma vez que nas análises anteriores não encontrámos, nos doentes com distonia, défices no desempenho das restantes provas. Como se pode observar na tabela 28, os doentes com distonia e Y-BOCS > 16 apresentaram um número significativamente superior de respostas e erros perseverativos no WCST, além de uma maior duração da distonia e uma pontuação média na escala de depressão da SCL-90R superior à dos doentes com distonia e pontuação na Y-BOCS≤16. Não encontrámos diferenças entre estes dois subgrupos de doentes com distonia em termos de número de desenhos correctos na Prova de Benton.

Tabela 27. Comparação de amostras emparelhadas (distonia com Y-BOCS > 16 vs distonia com Y-BOCS ≤ 16): idade e escolaridade

	Y-BOCS > 16	Y-BOCS ≤ 16
Idade	58.44 (11.14)	58.44 (13.78)
Escolaridade	5.67 (2.35)	9.89 (5.01)

Tabela 28. Comparação de amostras emparelhadas (distonia com Y-BOCS > 16 vs distonia com Y-BOCS ≤ 16): Wisconsin Card Sorting Test e Prova de Retenção Visual de Benton

	Y-BOCS > 16	Y-BOCS ≤ 16	Z	P
Duração da distonia	15.89 (10.97)	8.11 (8)	2.103	0.069
Depressão	1.7 (0.58)	0.83 (0.54)	2.668	0.031
Respostas perseverativas	51.11 (30.11)	24.67 (14.59)	2.521	0.035
Erros perseverativos	42.22 (22.73)	22.33 (12.54)	2.524	0.035
Nº de desenhos correctos	5 (3)	5.78 (1.86)	0.508	0.553

Z: Teste de Wilcoxon para duas amostras emparelhadas



4.2.2. Correlações

4.2.2.1 Correlações bivariadas entre variáveis neuropsicológicas e variáveis demográficas/clínicas (doentes com distonia, n=45)

Wisconsin Card Sorting Test

No grupo de doentes com distonia, apenas foram encontradas correlações significativas das variáveis “número total de erros”, “percentagem total erros”, e “número de erros não perseverativos” com as variáveis idade e número de anos de escolaridade (tabela 29). Não foram encontradas correlações significativas entre as variáveis do WCST e as variáveis psicopatológicas (pontuações nas subescalas da SCL-90R e na Y-BOCS) ou as variáveis clínicas da distonia primária (duração e gravidade).

Tabela 29. Correlações bivariadas entre variáveis neuropsicológicas e variáveis clínicas: Wisconsin Card Sorting Test

	Idade	Escolaridade
Nº Ensaios correctos	r=-0.265; p=0.078	r=0.241; p=0.111
Nº Erros	rho=0.299; p=0.046	r=-0.329; p=0.027
% Erros	rho=0.291; p=0.052	r=-0.329; p=0.027
Erros não-perseverativos	r=0.326; p=0.029	r=-0.441; p=0.002
% Erros não-perseverativos	r=0.325; p=0.029	r=-0.429; p=0.003
Nº categorias	rho=-0.18; p=0.242	rho=0.265; p=0.078

Prova de Retenção Visual de Benton

No grupo de doentes com distonia, o número de desenhos correctos correlacionou-se negativamente com a idade e a gravidade da distonia (pontuação na escala UDRS) e positivamente com o número de anos de escolaridade (tabela 30). Da mesma forma, o número de erros correlacionou-se positivamente com a idade, e negativamente com o número de anos de escolaridade. Observámos, além disso, uma correlação significativa entre a pontuação na escala de gravidade da distonia e as variáveis “diferença de desenhos correctos” e “diferença de erros”. Sublinhe-se que o sinal negativo do factor de correlação nalgumas correlações envolvendo a variável “diferença de erros” é um resultado da forma como é calculada esta variável, sendo que, quanto maior o número de erros cometidos pelo examinando, maior o valor absoluto desta diferença. Em relação aos subtipos de erro, encontrámos uma correlação significativa entre o número de erros de deslocação e a gravidade da distonia, e ainda entre o número de erros de distorção e as variáveis idade e escolaridade (correlação negativa e também significativa com o número de erros de tamanho). Não encontrámos quaisquer correlações entre as variáveis desta prova e a duração da distonia ou as variáveis psicopatológicas (SCL-90R e Y-BOCS).

Tabela 30. Correlações bivariadas entre variáveis neuropsicológicas e variáveis clínicas: Prova de Retenção Visual de Benton

	Idade	Escolaridade	UDRS
Des. Correctos	r=-0.376; p=0.012	r=0.381; p=0.011	r=-0.38; p=0.011
Dif. Desenhos	r=0.1; p=0.524	r=0.04; p=0.808	r=0.326; p=0.033
Nº erros	rho=0.374; p=0.012	rho=-0.356; p=0.018	rho=0.24; p=0.117
Dif. Erros	rho=0.352; p=0.021	rho=-0.02; p=0.9	rho=-0.31; p=0.043
Erros persev.	rho=0.242; p=0.114	rho=-0.26; p=0.088	rho=0.031; p=0.844
Omissões	rho=0.196; p=0.208	rho=-0.027; p=0.861	rho=0.246; p=0.112
Distorções	rho=0.362; p=0.017	rho=-0.304; p=0.048	rho=0.28; p=0.069
Deslocações	rho=0.031; p=0.844	rho=0.148; p=0.344	rho=0.311; p=0.043
Rotações	rho=0.262; p=0.09	rho=-0.145; p=0.354	rho=0.108; p=0.492
Tamanho	rho=0.129; p=0.410	rho=-0.383; p=0.011	rho=0.13; p=0.408

Prova de Cubos

No grupo de doentes com distonia, a pontuação na Prova de Cubos correlacionou-se significativamente com a pontuação na escala de gravidade da distonia (correlação negativa) e com a escolaridade (tabela 31). Não encontrámos qualquer correlação entre a pontuação na Prova de Cubos e a duração da distonia ou a pontuação nas escalas de psicopatologia (SCL-90R ou Y-BOCS).

Tabela 31. Correlações bivariadas entre variáveis neuropsicológicas e variáveis clínicas: Prova de Cubos

	Idade	Escolaridade	UDRS
Pontuação Cubos	r=-0.255; p=0.091	r=0.433; p=0.003	r=-0.301; p=0.044

Teste de Stroop

Todas as variáveis do Teste de Stroop se correlacionaram negativamente e de forma significativa com o número de anos de escolaridade (tabela 32). Verificou-se ainda uma correlação significativa positiva entre o tempo de conclusão das partes D e C e a pontuação na escala de gravidade da distonia. Não se observou qualquer correlação das variáveis do Teste de Stroop com as variáveis idade e duração da distonia, ou com as variáveis psicopatológicas (SCL-90R e Y-BOCS).

Tabela 32. Correlações bivariadas entre variáveis neuropsicológicas e variáveis clínicas: Teste de Stroop

	Escolaridade	UDRS
Parte D (segundos)	r=-0.391; p=0.009	r=0.481; p=0.001
Parte C (segundos)	r=-0.511; p<0.0001	r=0.373; p=0.013
C-D (segundos)	r=-0.454; p=0.002	ns
(C-D)/D	r=-0.369; p=0.014	ns
Nº Erros Parte C	rho=-0.348; p=0.021	ns

4.2.2.2. Correlações bivariadas entre as variáveis neuropsicológicas

Correlações bivariadas entre as variáveis do *Wisconsin Card Sorting Test* e as variáveis do Teste de Stroop

Encontrámos uma correlação significativa entre o número de erros na prova de interferência do Teste de Stroop (parte C) e o número total de erros e de erros perseverativos no *Wisconsin Card Sorting Test* (tabela 33). Encontrámos, além disso, uma correlação significativa entre o número de erros na prova de interferência do Teste de Stroop e um menor efeito de aprendizagem no WCST, assim como entre o índice de interferência de Stroop e a variável *Failure to Maintain Set* do WCST. Por fim, encontrámos uma correlação significativa positiva entre o tempo dispendido nas partes D e C do Teste de Stroop e o número de erros não perseverativos no WCST.

Tabela 33. Correlações bivariadas entre variáveis neuropsicológicas: *Wisconsin Card Sorting Test* e Teste de Stroop

	Parte D (seg.)	Parte C (seg.)	Erros Parte C	(C-D)/D
Ensaios correctos	n.s.	n.s.	rho=-0.38; p=0.01.	n.s.
Nº de erros	n.s.	n.s.	rho=0.49; p=0.001.	n.s.
Resp. persev.	n.s.	n.s.	rho=0.38; p=0.012.	n.s.
Erros persev.	n.s.	n.s.	rho=0.39; p=0.009.	n.s.
Erros não-persev	r=0.33; p=0.029	r=0.39; p=0.009	n.s.	n.s.
Aprendizagem	n.s.	n.s.	rho=-0.43; p=0.012	n.s.
Fail. Maint. Set	n.s.	n.s.	n.s.	rho=0.32; p=0.036

Correlações bivariadas entre provas de função visuo-espacial e provas de função executiva

Na tabela 34, estão representadas as correlações significativas entre as pontuações nas provas de Cubos e de Benton, e no WCST e Teste de Stroop. Encontrámos uma correlação negativa significativa entre a pontuação na Prova de Cubos e o número de erros na parte C, tempo na parte D e

tempo na parte C do Teste de Stroop. Além disso, observámos uma correlação significativa entre a pontuação na Prova de Cubos e o número de erros totais e de ensaios correctos no *Wisconsin Card Sorting Test*.

Quanto à Prova de Retenção Visual de Benton, apenas encontrámos uma correlação significativa positiva das variáveis “número de erros” e “diferença de desenhos correctos” com o tempo dispendido nas partes D e C do Teste de Stroop. Observámos também uma correlação significativa entre as variáveis “número de desenhos correctos” e “diferença de erros” e o tempo dispendido nas partes D e C do Teste de Stroop.

Tabela 34 a. Correlações bivariadas entre variáveis neuropsicológicas: Prova de Cubos e *Wisconsin Card Sorting Test*

	WCST ensaios correctos	WCST nº erros	WCST erros perseverativos
Pontuação Cubos	r=0.317. p=0.034	r=-0.43; p=0.003	r=-0.284; p=0.059

WCST: *Wisconsin Card Sorting Test*

Tabela 34 b. Correlações bivariadas entre variáveis neuropsicológicas: Prova de Cubos e Teste de Stroop; Prova de Retenção Visual de Benton e Teste de Stroop

	Parte D (seg.)	Parte C (seg.)	Erros parte C
Pontuação Cubos	r=-0.317; p=0.036	r=-0.334; p=0.027	rho=-0.34; p=0.023
TRVB desenhos corr.	r=-0.443; p=0.003	r=-0.532; p<0.0001	n.s.
TRVB dif. Desenhos	r=0.27; p=0.084	r=0.321; p=0.038	n.s.
TRVB erros	rho=0.44; p=0.004	rho=0.49; p=0.001	n.s.
Benton dif. de erros	rho=-0.35; p=0.025	rho=-0.39; p=0.011	n.s.

TRVB: Teste de Retenção Visual de Benton

Correlações bivariadas entre as duas provas de função visuo-espacial

Os resultados da análise de correlações bivariadas entre as duas provas de função visuo-espacial encontram-se resumidos nas tabelas 35a e 35b . Encontrámos correlações significativas entre a pontuação na Prova de Cubos e as variáveis “número de desenhos correctos”, “número de erros” e “diferença de desenhos” da Prova de Retenção Visual de Benton. A correlação entre a pontuação na Prova de Cubos e o número de erros na Prova de Benton deve-se sobretudo à correlação da primeira com o número de erros de distorção, rotação e tamanho.

Tabela 35 a. Correlações bivariadas entre variáveis neuropsicológicas: Prova de Cubos e Prova de Retenção Visual de Benton

	Desenhos correctos	Diferença desenhos	Número de erros
Pontuação Cubos	r=0.587; p<0.001	r=-0.375; p=0.013	rho=-0.62; p<0.001

Tabela 35 b. Correlações bivariadas entre variáveis neuropsicológicas: Prova de Cubos e Prova de Retenção Visual de Benton

	Erros distorção	Erros rotação	Erros tamanho
Pontuação Cubos	rho=-0.444; p=0.003	rho=-0.381; p=0.012	rho=-0.473; p=0.001

4.2.2.3. Análise de correlações canónicas

Para o estudo da relação entre as variáveis demográficas e as variáveis clínicas da distonia, por um lado, e as variáveis neuropsicológicas por outro, procedemos a uma análise de correlações canónicas. O objectivo desta análise é explicativo e não preditivo, pelo que não procedemos a sucessivas correlações canónicas com retenção em cada nova correlação das raízes significativas (1). Nas duas análises efectuadas, incluíram-se as variáveis com correlações bivariadas significativas entre si. Na primeira análise, incluímos no conjunto da esquerda as variáveis idade, escolaridade, UDRS e duração; e no conjunto da direita, as variáveis Cubos, número de desenhos correctos na Prova de Benton e tempo consumido na parte D do Teste de Stroop.

Na segunda análise de correlações canónicas, incluímos no conjunto da esquerda as variáveis Cubos, escolaridade e idade; e no conjunto da direita, as variáveis número de erros no WCST e número de erros na parte C do Teste de Stroop. A opção de colocar a variável Cubos no conjunto da esquerda prende-se com o facto de a pontuação nesta prova poder ser considerada uma medida de inteligência geral (2).

Análise 1

Na determinação das raízes canónicas, apenas a primeira se revelou estatisticamente significativa, tendo-se assim rejeitado as restantes duas, que não foram mais analisadas. A correlação linear entre os dois conjuntos foi elevada ( $R_c=0.69$ ), assim como a variância partilhada ( $R_c^2 = 47\%$ ). A redundância das variáveis dependentes indica que 29.6% da sua variância é explicada pela variável canónica independente. A observação dos pesos canónicos permite-nos concluir que a variável UDRS foi a que mais contribuiu para esta variância partilhada, logo seguida da variável escolaridade (pesos canónicos de 0.799 e -0.685, respectivamente). A duração da doença teve pouca influência na variância partilhada. A observação dos pesos canónicos das variáveis originais dos dois conjuntos permite-nos concluir que quanto mais velhos os doentes com distonia, quanto mais grave a sua doença e quanto mais baixa a sua escolaridade, menor é a sua pontuação na Prova de Cubos e o número de desenhos correctos na Prova de Benton; e mais longo é o tempo necessário à conclusão da parte D do Teste de Stroop.

Tabela 36 a. Análise de correlações canónicas 1: Extracção sucessiva das raízes canónicas

Correlações canónicas	R	R <sup>2</sup>	Chi <sup>2</sup>	P	λ e Wilk
1	0.687	0.472	27.54	0.006	0.484
2	0.285	0.081	3.237	0.779	0.918
3	0.024	0.0006	0.023	0.989	0.999

Tabela 36 b. Análise de correlações canónicas 1: Conjunto da esquerda: variância extraída e redundância

	Raiz 1	Raiz 2	Raiz 3
Variância	0.334	0.264	0.179
Redundância	0.158	0.021	0.000

Tabela 36 c. Análise de correlações canónicas 1: Conjunto da direita: variância extraída e redundância

	Raiz 1	Raiz 2	Raiz 3
Variância	0.626	0.148	0.226
Redundância	0.296	0.012	0.000

Tabela 36 d. Análise de correlações canónicas 1: Conjunto da esquerda: pesos canónicos

	Raiz 1	Raiz 2	Raiz 3
Idade	0.415	-0.841	0.002
Escolaridade	-0.685	0.059	0.594
UDRS	0.799	0.206	0.525
Duração	0.237	-0.551	0.296

Tabela 36 e. Análise de correlações canónicas 1: Conjunto da direita: pesos canónicos

	Raiz 1	Raiz 2	Raiz 3
Cubos	-0.766	-0.047	-0.641
Nº desenhos correctos	-0.784	0.614	-0.093
Stroop D	0.824	0.253	-0.508

Análise 2

Nenhuma das duas raízes canónicas extraídas foi significativa para um limiar de significância estatística de 0.05. Contudo, dado que a presente análise apenas tem uma finalidade explicativa teórica, é razoável não rejeitar a primeira das raízes canónicas extraídas, à qual está associado uma probabilidade de significância de 0.077.

A correlação linear entre os dois conjuntos foi moderada ( $R_c=0.5$ ), com uma variância partilhada ( $R_c^2$ ) de cerca de 25%. A redundância das variáveis dependentes indica que apenas 17.6% da sua variância é explicada pela variável canónica independente. A pontuação na Prova de Cubos foi a variável que mais contribuiu para esta variância partilhada, seguida pela variável Escolaridade (pesos canónicos de 0.873 e 0.656, respectivamente). A observação dos pesos canónicos permite-nos afirmar (embora com alguma reserva, dado que a probabilidade de significância associada a esta



raiz ultrapassa ligeiramente o limiar convencional) que, entre os doentes com distonia primária, quanto menor a idade e quanto maior a escolaridade e a pontuação na Prova de Cubos, menor é o número de erros no *Wisconsin Card Sorting Test* e no Teste de Stroop.

Tabela 37 a. Análise de correlações canónicas 2: Extracção sucessiva das raízes canónicas

Correlações canónicas	R	R²	Chi²	P	λ e Wilk
1	0.498	0.248	11.403	0.077	0.752
2	0.012	0.0001	0.006	0.997	1

Tabela 37 b. Análise de correlações canónicas 2: Conjunto da esquerda: variância extraída e redundância

	Raiz 1	Raiz 2
Variância	0.488	0.278
Redundância	0.121	0.000

Tabela 37 c. Análise de correlações canónicas 2: Conjunto da direita: variância extraída e redundância

	Raiz 1	Raiz 2
Variância	0.711	0.289
Redundância	0.176	0.000

Tabela 37 d. Análise de correlações canónicas 2: Conjunto da esquerda: pesos canónicos

	Raiz 1	Raiz 2
Cubos	0.873	-0.386
Idade	-0.52	-0.827
Escolaridade	0.656	0.003

Tabela 37 e. Análise de correlações canónicas 2: Conjunto da direita: pesos canónicos

	Raiz 1	Raiz 2
Nº erros WCST	-0.855	-0.518
Nº erros Stroop	-0.831	0.557

4.2.2.4. Análise de efeitos de mediação

De forma a melhor esclarecer o modo como a gravidade da distonia, a velocidade de processamento psico-motor (Stroop D), a capacidade visuo-constructiva (Prova de Cubos) e a memória de trabalho visuo-espacial (“número de desenhos correctos” da Prova de Benton) interagem entre si, procedemos à análise da hipótese de mediação da correlação entre gravidade da distonia e desempenho na Prova de Benton pelas variáveis Stroop D e Prova de Cubos. Para tal, seguimos os passos sugeridos por Baron e Kenny (1986) (3). As sucessivas análises de regressão das duas situações de mediação encontram-se esquematizadas nas figuras 6 e 7.

Figura 6. Mediação da interacção entre as variáveis UDRS e “número de desenhos correctos” da Prova de Benton (PRVB) pela variável “pontuação na Prova de Cubos”

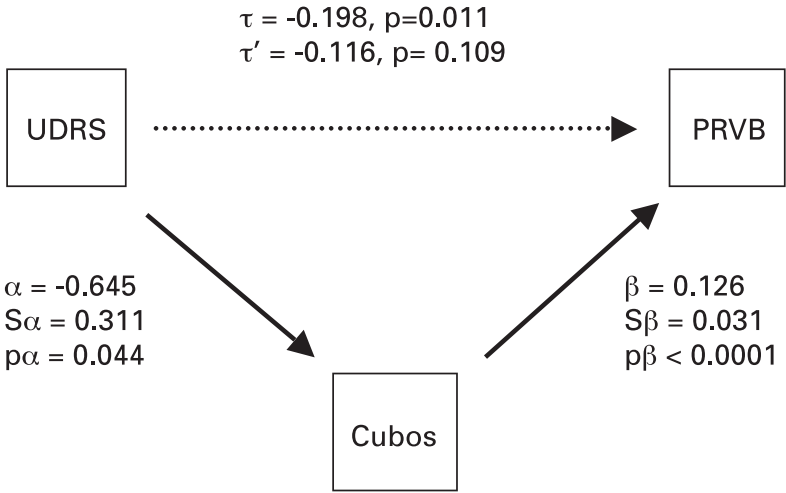
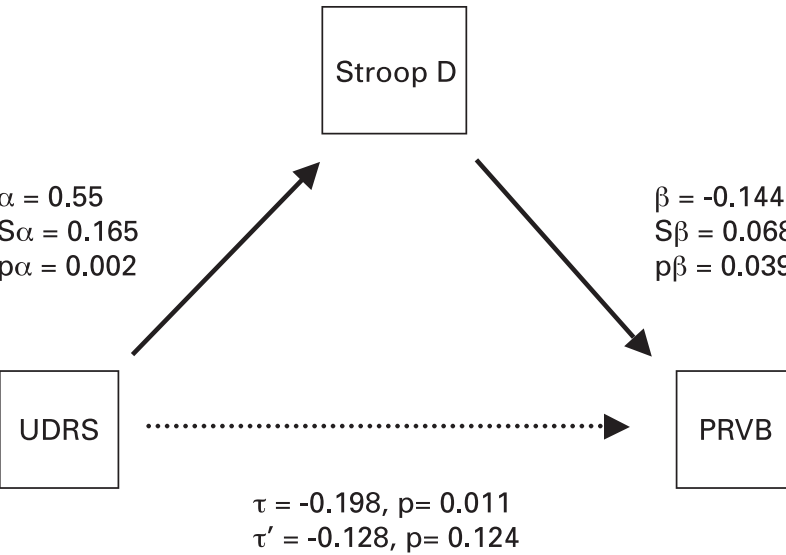


Figura 7. Mediação da interacção entre as variáveis UDRS e “número de desenhos correctos” da Prova de Benton (PRVB) pela variável “tempo na parte D do Teste de Stroop”



Nas duas hipóteses consideradas de mediação do efeito da gravidade da distonia sobre o desempenho na Prova de Retenção Visual de Benton, o coeficiente de regressão da variável UDRS sofreu uma redução após a inclusão das variáveis “pontuação na Prova de Cubos” e “tempo na parte D do Teste de Stroop”, tendo em ambos os casos deixado de ser significativo. A estatística de Sobel, descrita pela fórmula  $Z = \frac{\alpha\beta}{\sqrt{\alpha^2\sigma_{\beta}^2 + \beta^2\sigma_{\alpha}^2}}$  permite testar a hipótese nula  $H_0: \alpha\beta=0$ , que, como já mencionado no capítulo “Metodologia”, equivale à ausência de mediação. O resultado da estatística de Sobel para os dois modelos de mediação analisados é, respectivamente, de  $Z=1.8$  e de  $Z=1.73$ , o que equivale a um valor de  $p$  de, respectivamente, 0.07 e 0.08. O facto de estes valores serem ligeiramente superiores ao limiar de significância convencional (0.05) deve-se, muito provavelmente, à dimensão da amostra, pelo que decidimos, em ambos os casos, excluir a hipótese nula de ausência de mediação e incluir os dois efeitos de mediação numa análise de trajetórias (4).

4.2.2.5. Análise de trajetórias

Numa tentativa de melhor compreender a possível relação causal entre a gravidade da doença do movimento e o desempenho neuropsicológico nos doentes com distonia, procedemos de seguida à elaboração de um modelo de análise de trajetórias (*path-analysis*) em que incluímos, como variáveis endógenas mediadoras, a velocidade de processamento psico-motor (tempo na parte D do teste de Stroop) e a capacidade visuo-construtiva (pontuação na Prova de Cubos); como variável endógena dependente, a capacidade de memória de trabalho visuo-espacial (número de desenhos correctos no Teste de Benton); e como variáveis exógenas independentes, a gravidade da distonia primária, a idade e a escolaridade. O diagrama do primeiro modelo encontra-se representado na Figura 8; e, na Figura 9, encontra-se representado o modelo final, depois de excluídas, nas sucessivas funções de regressão, as trajetórias com coeficientes de regressão (ou de trajetória) não significativos. As setas curvas bidireccionais representam correlações sem atribuição de causalidade;  $e_i$  representa a proporção da variabilidade total de  $i$  que não é explicada pelo modelo (variabilidade devida a outros factores não incluídos, erros de medida, etc.). No modelo final, a interação entre as variáveis “UDRS” e “escolaridade” e a variável “número de desenhos correctos na Prova de Benton” é inteiramente mediada pelas variáveis “tempo na parte D do Teste de Stroop” e “pontuação na Prova de Cubos”. Não figura a variável “idade”, já que nenhum dos coeficientes de regressão associados às trajetórias com origem nesta variável se revelou significativo.

Figura 8.

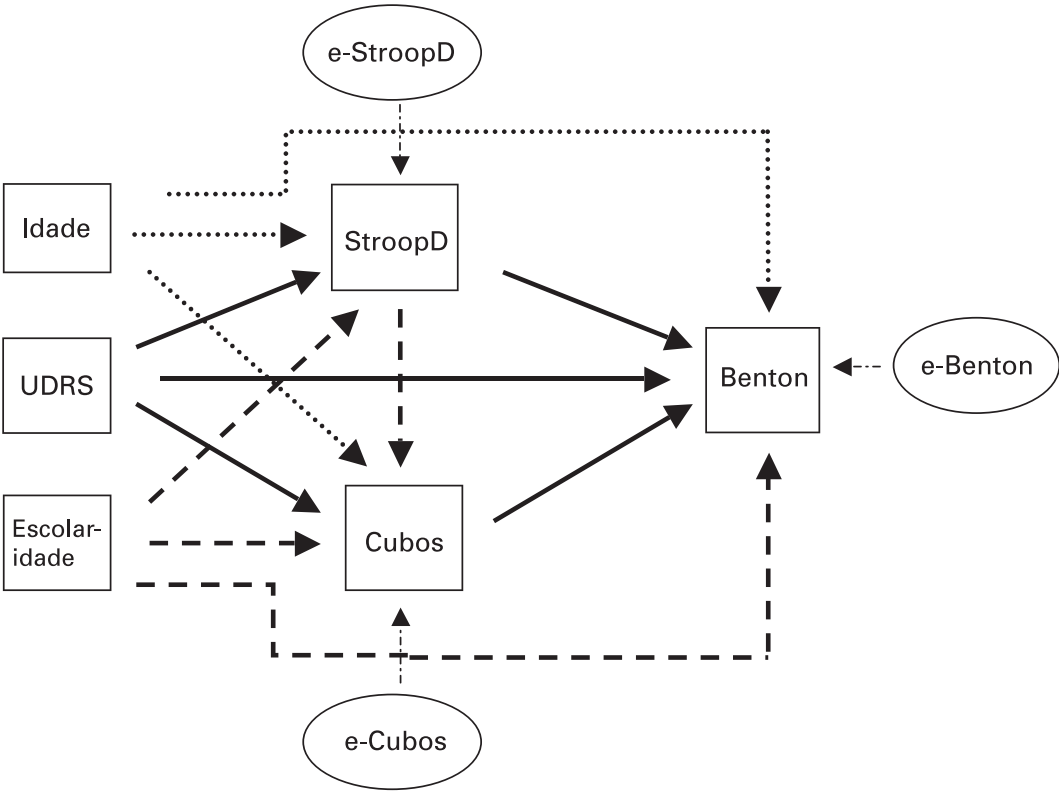
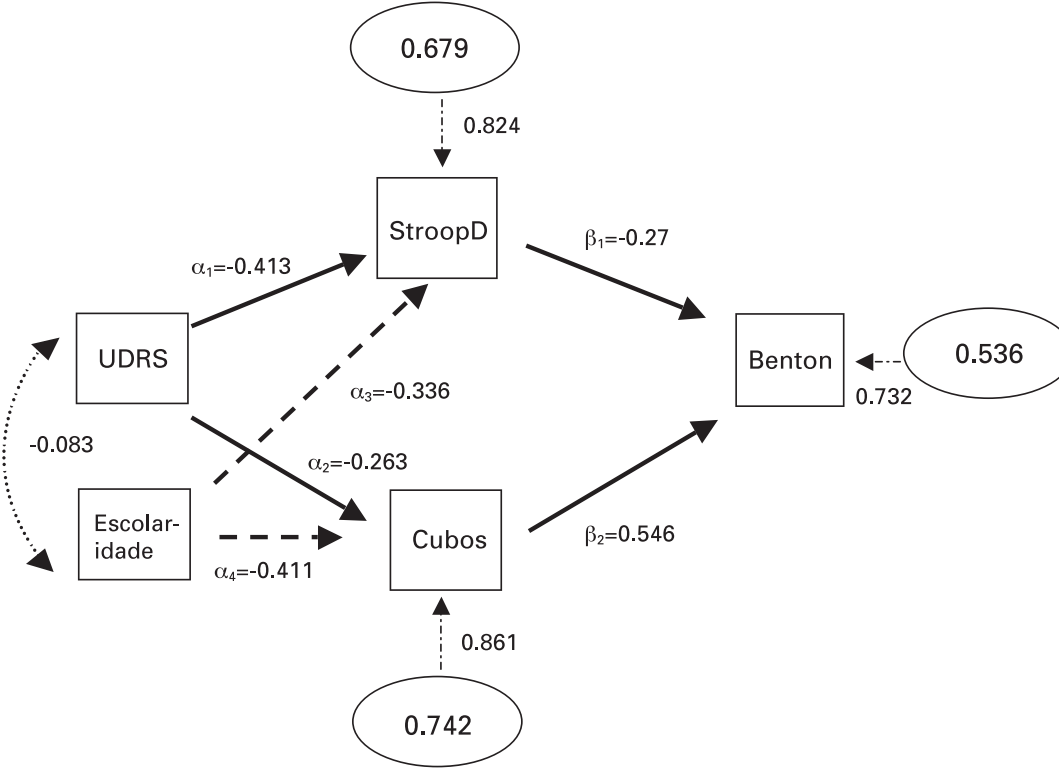


Figura 9.



Na tabela 38, encontram-se os valores dos coeficientes de correlação observados e previstos. Estes últimos resultam da soma de efeitos directos, efeitos indirectos, e efeitos espúrios e não-causais, calculados para cada par de variáveis de acordo com as regras de Wright (1). O valor de RMSR do modelo é de 0.041, ou seja, inferior a 0.1, o que indica que o modelo se ajusta bem aos valores observados na amostra.

Tabela 38. Análise de Trajectórias: coeficientes de correlação observados e previstos

r =	Efeitos Directos +	Efeitos indirectos +	Efeitos espúrios e não causais =	r prev	r obs	(r-ρ)²
BVRTx StroopD	-0.27	0	0.413x(-0.263)x0.546 + (-0.336)x0.411x0.546 + 0.413x(-0.083)x0.411x0.546 + (-0.336x(-0.083)x(-0.263)x0.546	-0.4164	-0.443	0.0007
BVRTxCubos	0.546	0	- 0.263x0.413x(-0.27) + 0.411x(-0.336)x(-0.27) + (-0.263)x(-0.083)x(-0.336)x(-0.27) + 0.411x(-0.083)x0.413x(-0.27)	0.618	0.587	0.0009
BVRTxUDRS		0.413x(-0.27) + (-0.263)x0.546	- 0.083x0.411x0.546 + (-0.083)x(-0.336)x(-0.27)	- 0.2812	-0.38	0.0098
BVRTxESC		- 0.336x-0.27 + 0.411x0.546	- 0.083x(-0.263)x0.546 + (-0.083)x0.413x(-0.27)	0.3366	0.381	0.002
CubosxESC	0.411		- 0.083x(-0.263)	0.4328	0.433	0
CubosxUDRS	-0.263		- 0.083x0.411	0.2971	-0.301	0
Cubosx StroopD			0.413x(-0.263) + (-0.336)x0.411 + 0.413x(-0.083)x0.411 + (-0.336)x(-0.083)x(-0.263)	0.268	-0.317	0.0024
StroopDxUDRS	0.413		- 0.083x(-0.336)	0.4409	0.458	0.0003
StroopDxESC	- 0.336		- 0.083x0.413	0.3702	-0.391	0.0004
ESCxUDRS	- 0.083				-0.083	0
MÉDIA						0.00165
RMSR						0.041

Em relação à validação dos pressupostos da análise de regressão linear múltipla para as três equações finais do modelo, resumimos na tabela 39 os resultados dos testes diagnósticos de multicolinearidade, de auto-correlação dos resíduos e de distribuição normal dos resíduos. O estudo dos *eigenvalues* para as três equações pode consultar-se no anexo XII, assim como o *output* completo das três análises de regressão linear múltipla. Os valores dos *condition index* foram todos inferiores a 15 para as três análises, pelo que podemos com alguma segurança presumir que os resíduos são independentes nas três regressões, confirmando o que se podia de qualquer modo inferir dos valores elevados de tolerância e dos valores baixos do factor de inflação da variância (todos inferiores a 5, o valor crítico para o diagnóstico de auto-correlação dos resíduos), apresentados na tabela 39. Os valores da estatística de Durbin-Watson situaram-se sempre entre 1.39 e 2.4, o que corresponde ao intervalo de retenção da hipótese nula de inexistência de auto-correlação para regressões com 45 observações e duas variáveis independentes (os valores críticos para a interpretação da estatística de Durbin-Watson podem ser consultados em Maroco 2003) (5).

Tabela 39. Análise de Trajectórias: resumo das três equações de regressão linear do modelo final

Variável dependente	R2	F	Durbin-Watson	Tolerância	F. Inflação Variância	Kolmogorov-Smirnov
Benton	0.464	17.297**	2.301	0.899	1.112	0.647 (n.s.)
Stroop D	0.321	9.679**	2.073	0.982	1.018	0.806 (n.s.)
Cubos	0.258	7.312*	1.737	0.993	1.007	0.462 (n.s.)

\*P<0.005; \*\*P<0.0005;

4.3. COMPARAÇÕES ENTRE OS TRÊS SUBGRUPOS DE DOENTES COM DISTONIA FOCAL PRIMÁRIA

Não encontramos diferenças entre os doentes com blefaroespasma, torticollis e câibra do escritor em termos de psicopatologia ou de desempenho cognitivo, pelo que, e por uma questão de economia de espaço, optamos por não apresentar os resultados desta análise.

BIBLIOGRAFIA

(1) Munro BH. Statistical methods for health care research. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

(2) Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1998.

(3) Baron RM, Kenny DA. The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: conceptual, strategic, and statistical considerations. J Pers Soc Psychol 1986 Dec;51(6):1173-1182.

(4) Whitley E, Ball J. Statistics review 3: hypothesis testing and P values. Crit Care 2002 Jun;6(3):222-225.

(5) Maroco J. Análise estatística com utilização do SPSS. : Edições Sílabo; 2003.



5. Discussão

*Na discussão que se segue, começaremos por abordar as características demográficas e clínicas da amostra. De seguida, procederemos à discussão dos achados psicopatológicos, a que se seguirão os achados neuropsicológicos. Dentro destes, começaremos por discutir os nossos resultados à luz da literatura disponível sobre alterações cognitivas na distonia focal primária, abordando-se em seguida o possível significado anátomo-funcional dos nossos achados. Segue-se, por fim, uma discussão integrada dos resultados psicopatológicos e neuropsicológicos e as suas implicações teóricas e clínicas.*

5.1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS DA AMOSTRA

Os três grupos estudados não diferem em termos de idade, pelo que as diferenças entre casos e controlos referentes quer à psicopatologia, quer sobretudo ao desempenho neuropsicológico, não poderão ser atribuídas a diferenças nesta característica demográfica. O mesmo se aplica à duração média da doença e à média das idades aquando do início da doença, que também não difere entre casos e controlos doentes. A média de idades mais elevada no subgrupo de doentes com blefaroespasmos quando comparados com os restantes doentes com distonia, assim como o início mais tardio da doença, estão de acordo com a literatura publicada sobre a epidemiologia da distonia focal primária e das suas várias formas de apresentação (1-3).

Apesar de a escolaridade ser semelhante e razoavelmente elevada nos três grupos, encontramos, em cada grupo, um pequeno número de indivíduos com apenas três ou quatro anos de escolaridade, o que aumentou muito a variância dos resultados nas provas neuropsicológicas mais directamente influenciadas pela escolaridade. Este facto poderá eventualmente ter reduzido o poder estatístico da amostra para estimar adequadamente a dimensão da diferença entre doentes e controlos no desempenho destas provas, sobretudo no WCST e na Prova de Benton. No caso do Teste de Stroop, embora pouco sensível ao número de anos de escolaridade, a sensibilidade diminui drasticamente em indivíduos de baixa escolaridade, nos quais a leitura não está suficientemente automatizada para funcionar como factor de interferência na parte C do teste.

A proporção de doentes com distonia em situação laboral activa não foi significativamente inferior à proporção observada nos dois grupos de controlo. Contudo, a análise de regressão logística com a variável “situação laboral” como variável dependente confirmou que a probabilidade de um doente com distonia focal primária se encontrar de baixa, sem emprego ou antecipadamente reformado aumenta com a gravidade da distonia, o que revela um considerável impacto desta doença do movimento na capacidade de os doentes se manterem profissionalmente activos. Este resultado está aliás em consonância com um estudo recente, segundo o qual os doentes com distonia cervical primária se reformam, em média, dez anos mais cedo do que a população geral (4). À semelhança do que observámos na nossa amostra, o mesmo estudo constatou que o tratamento com toxina botulínica não influencia a probabilidade de o doente se manter laboralmente activo. Curiosamente, não encontramos qualquer interacção entre a duração da doença e a situação laboral, possivelmente porque na maior parte dos casos a distonia se mantém localizada, permitindo que o doente se adapte gradualmente à limitação funcional. Quanto à escolaridade, parece exercer um efeito protector da capacidade de trabalho, o que reflecte provavelmente a relação existente na população geral entre esta variável e a taxa de emprego<sup>5</sup>.

5.2. PSICOPATOLOGIA

Resumo dos achados

- Os doentes com distonia focal primária apresentaram uma pontuação média na Y-BOCS significativamente superior à dos dois grupos de controlo;
- 24.4% dos doentes com distonia focal primária apresentaram uma pontuação na Y-BOCS superior a 16, o limiar de significado clínico desta escala;
- Os doentes com distonia e pontuação na Y-BOCS superior a 16 apresentavam cotações superiores às dos restantes doentes com distonia nas escalas de depressão e de ansiedade generalizada da SCL-90R, eram predominantemente mulheres, tinham uma maior duração média da doença e referiam predominantemente obsessões de contaminação e compulsões de lavagem;
- Os dois grupos de indivíduos com doença crónica apresentaram pontuações médias nas escalas de ansiedade e de somatização superiores às do grupo de controlo de indivíduos saudáveis;
- Sessenta por cento dos doentes com distonia focal primária preenchiam critérios para pelo menos um diagnóstico psiquiátrico actual ou pregresso. A prevalência de doença obsessivo-compulsiva no grupo de doentes com distonia foi de 6,7% e a prevalência de agorafobia (associada ou não a perturbação de pânico) foi de 11,1%;
- Os doentes com distonia tratados com toxina botulínica apresentaram uma pontuação inferior à dos doentes não tratados nas escalas de ansiedade generalizada, fobia, somatização e depressão da SCL-90R, mas não na Y-BOCS;
- O risco de apresentar um diagnóstico psiquiátrico actual é superior nos doentes que não recebem tratamento com toxina botulínica e aumenta com a gravidade da doença.

5.2.1. Y-BOCS e SCL-90 R

Os resultados referentes à intensidade dos sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) nos três grupos confirmaram uma das principais hipóteses do estudo, ao mostrarem que os doentes com distonia têm mais SOC em comparação não só com indivíduos saudáveis, mas também quando comparados com indivíduos afectados por doenças neurológicas periféricas fenomenologicamente semelhantes às variantes de distonia focal primária incluídas no grupo de estudo. Embora os SOC ligeiros fossem relativamente comuns nos três grupos, só no grupo de doentes com distonia surgiram pontuações na Y-BOCS que ultrapassavam o limiar de significado clínico. Estes achados vão ao encontro dos resultados reportados por Broocks (1998) e por Kubota (2001), que também encontraram mais sintomas obsessivo-compulsivos nas respectivas amostras de doentes com distonia focal primária comparativamente com controlos saudáveis e controlos com doença neurológica periférica (5,6). No que respeita às escalas adicionais da Y-BOCS merece sobretudo referência a maior pontuação dos doentes com distonia na escala de evitação. Embora esta escala, que não contribui para a cotação total da Y-BOCS, explore específica e explicitamente a evitação relacionada com os SOC, é provável que a pontuação dos doentes com distonia nesta medida seja parcialmente contaminada por eventuais comportamentos de evitação relacionados com os sintomas motores (7).

As preocupações de contaminação e as compulsões de repetição foram, respectivamente, a obsessão e a compulsão mais frequentes em cada um dos três grupos estudados. As obsessões de contami-

5 Estatísticas do Emprego 2011- 1º Trimestre, Estatísticas Oficiais, Instit. Nac. de Estatística, I.P. ISSN 0872-7570, pág. 13

nação e as compulsões de verificação parecem ocorrer frequentemente na população geral, sendo também os sintomas mais frequentes na doença obsessivo-compulsiva primária (8-10). Não parece assim existir uma dimensão sintomática de obsessões e compulsões característica da distonia primária, tal como sucede noutras doenças do movimento associadas a SOC como, por exemplo, o síndrome de Gilles de La Tourette, em que predominam as obsessões de conteúdo sexual/agressivo (8). As obsessões somáticas, por seu lado, surgiram com maior frequência nos doentes com distonia e no grupo de controlo com doença crónica do que nos indivíduos saudáveis, reflectindo provavelmente uma reacção à doença somática crónica, à incapacidade motora e às queixas dolorosas. Apesar da semelhança entre os três grupos estudados no respeitante à fenomenologia obsessivo-compulsiva, os doentes com distonia focal primária e pontuação na Y-BOCS superior a 16 parecem apresentar um padrão de sintomas em que predominam, de forma praticamente homogénea, as obsessões de contaminação e as compulsões de lavagem. Nos doentes com distonia e baixas pontuações na Y-BOCS, pelo contrário, o conteúdo das obsessões e compulsões apresenta um padrão heterogéneo e indistinguível do observado nos grupos de controlo. Este domínio de SOC relacionados com higiene e limpeza nos doentes com distonia e psicopatologia obsessivo-compulsiva significativa é convergente com as observações de Kubota (2001) e de Broocks (1998), que igualmente relatam um domínio de compulsões de lavagem nas respectivas amostras de doentes com distonia focal primária (5,6). Na nossa amostra os doentes com distonia e pontuações significativas na Y-BOCS parecem ter ainda uma maior duração da distonia e mais sintomas depressivos, e são predominantemente do género feminino. Este achado contrasta com os achados de Cavallaro (2002), que não encontrou qualquer diferença entre doentes com distonia focal primária com e sem POC, no que respeita ao género e à duração da distonia (11). O significado das diferenças que encontramos na nossa amostra é difícil de interpretar. Em primeiro lugar, porque as obsessões de higiene, embora de forma muito menos homogénea, predominaram também nos dois grupos de controlo e são, além disso, o SOC mais prevalente na população geral (9,12). Em segundo lugar, o facto de a POC poder, nalguns casos, surgir vários anos antes da doença do movimento parece, à primeira vista, inconciliável com a hipótese de o risco de desenvolver SOC clinicamente significativos aumentar com a duração da doença do movimento. Por outro lado, esta aparente relação entre uma maior duração da doença do movimento e o aparecimento dos SOC adequa-se facilmente à hipótese de estes últimos resultarem, na distonia focal primária, de uma alteração funcional que afecta, essencialmente, as vias cortico-basais motoras, estendendo-se secundária e progressivamente às vias cortico-basais límbicas e associativas. O mesmo processo patológico poderá, noutros doentes e talvez mais raramente, dar inicialmente lugar a uma doença obsessivo-compulsiva proeminente, e secundariamente (no sentido cronológico do termo) à distonia focal. Quanto às pontuações mais elevadas de ansiedade generalizada, de depressão e de psicopatologia geral entre os doentes com distonia e Y-BOCS > 16, ilustram claramente a maior vulnerabilidade psiquiátrica dos doentes com distonia primária e SOC clinicamente significativos, e a importância de os identificar e tratar activamente.

No seu conjunto, os resultados obtidos na Y-BOCS sugerem que, em muitos dos casos de distonia focal primária, os SOC estão ausentes ou surgem apenas com pouca intensidade e como um sintoma inespecífico de ansiedade reactiva à doença crónica. Num subgrupo importante de doentes, contudo, os SOC atingem uma intensidade clinicamente significativa, e poderão ser uma manifestação clínica dos mesmos factores neurobiológicos que determinam a doença do movimento. Uma forma possível de esclarecer até que ponto estes doentes poderão constituir um subtipo específico de distonia focal primária, com determinantes genéticos e mecanismos fisiopatológicos próprios, consistiria

em investigar a prevalência de POC e de doenças do espectro obsessivo-compulsivo em familiares em primeiro grau de doentes com distonia e POC, comparando-a com a prevalência de psicopatologia obsessivo-compulsiva nos familiares de doentes com distonia sem POC. Cavallaro (2002) desbravou algum deste território ao demonstrar que o risco de desenvolver POC é, entre os familiares em primeiro grau de doentes com distonia, semelhante ao de familiares em primeiro grau de doentes com doença obsessivo-compulsiva primária (cerca de 3.8%, segundo aqueles autores) (11).

Os resultados no que respeita à psicopatologia não-obsessiva, tal como medida pela SCL-90R, apenas em parte são convergentes com a literatura anterior. O nosso achado, nos doentes com distonia, de pontuações nas escalas de ansiedade generalizada, de somatização e de psicopatologia geral superiores às da população geral, mas semelhantes às de indivíduos com outras doenças crónicas, replica as observações de vários estudos anteriores com desenho semelhante (13-16). Esta observação está aliás de acordo com a maioria dos estudos de qualidade de vida na distonia focal primária, em que tem sido demonstrada uma clara associação entre a presença de preocupações somáticas e maiores níveis de ansiedade, independentemente da gravidade objectiva da distonia (3,17-19). Contudo, em total contradição com os nossos resultados, tanto Broocks (1998) como Scheidt (1996) encontraram, em doentes com blefaroespasmos e em grupos de controlo com espasmo hemifacial, pontuações semelhantes às da população geral nas várias escalas da SCL-90R (5,20). Do mesmo modo Grafman (1991), com base em escalas específicas de ansiedade e de depressão, não encontrou psicopatologia significativa numa amostra de 20 indivíduos com câibra do escrivão (21). A explicação mais provável para esta divergência poderá residir, em parte, na dimensão das amostras estudadas, que em dois dos trabalhos citados não ultrapassou os vinte indivíduos (5,21). Resalve-se, no entanto, que os nossos resultados são convergentes com os destes e de outros autores no que diz respeito à pontuação na escala de depressão, semelhante nos doentes e nos dois grupos de controlo (22,23). Neste ponto, contudo, os nossos resultados contrastam com os numerosos relatos de uma maior prevalência e intensidade de psicopatologia depressiva em doentes com distonia focal primária, quando comparados com a população geral (14,15,19,23,24). Contradizem também os estudos que sugerem ser a psicopatologia depressiva mais frequente na distonia focal primária do que noutras patologias crónicas, um facto frequentemente evocado como evidência de que a depressão poderá ser uma das manifestações neuropsiquiátricas da distonia, à semelhança do que sucede na doença de Parkinson (17,25-28). Mais uma vez, não é claro o motivo desta divergência de resultados. Não poderá ser explicada meramente pela utilização de instrumentos psicométricos diferentes, uma vez que grande parte destes estudos se basearam também na SCL-90R. Possivelmente, parte da explicação residirá no modo de recrutamento, já que o recrutamento através de uma associação de doentes poderá ter levado, no caso do presente trabalho, a uma auto-exclusão dos indivíduos mais deprimidos.

A dissociação entre as diferenças caso/controlo na intensidade dos SOC e as diferenças caso/controlo na intensidade de psicopatologia não-obsessiva constitui um poderoso argumento a favor da hipótese de os SOC na distonia focal primária serem uma manifestação comportamental da neurobiologia da doença do movimento. A restante psicopatologia – depressiva, somatoforme, ansiosa, fóbica – parece, pelo contrário, ocorrer com frequência e intensidade similares na distonia primária e noutras doenças neurológicas periféricas incapacitantes, o que sugere que terá uma etiologia predominantemente reactiva à incapacidade crónica.

Ao contrário do que tínhamos antecipado, mas à semelhança do que descrevem vários autores, não encontramos qualquer correlação entre a pontuação nas escalas de psicopatologia e a gravidade

ou a duração da distonia (21,23,29). Este achado contrasta com alguns relatos de uma correlação linear positiva entre a gravidade da distonia e a pontuação em várias das escalas de psicopatologia (incluindo a SCL-90R) (12,13,20,30). São várias as explicações possíveis para este nosso resultado. No que diz respeito à psicopatologia depressiva e à ansiedade generalizada, possivelmente reactivas, em grande medida, à doença crónica, são provavelmente mais influenciadas pelo estilo de *coping* do doente e pela sua personalidade do que propriamente pela gravidade objectiva das queixas somáticas (29,31). Quanto à psicopatologia obsessivo-compulsiva em particular, qualquer possível associação neuro-fisiológica com a distonia primária será provavelmente mediada por mecanismos múltiplos e complexos, pelo que poderá não existir necessariamente uma correlação linear entre a gravidade das duas dimensões de sintomas. A relação entre sintomas motores e SOC poderá ser ainda mais complexa se a distonia associada a SOC clinicamente significativos constituir, efectivamente, um subtipo específico de distonia com mecanismos neurofisiológicos próprios, tal como sugere Cavallaro (2002) (11). Neste caso, a possível correlação entre a intensidade dos SOC e a intensidade da distonia ficaria diluída numa amostra mista de doentes com distonia com e sem SOC. Contudo, mesmo restringindo a análise de correlações ao subgrupo de doentes com distonia e pontuação na Y-BOCS > 16 continuámos a não encontrar qualquer correlação significativa entre as duas variáveis. Por fim, há ainda que considerar o facto de cerca de metade dos doentes com distonia primária incluídos na amostra se encontrar sob tratamento com toxina botulínica, o que poderia ter contribuído para tornar menos evidente uma eventual correlação entre a gravidade da distonia e a intensidade dos SOC. Mais uma vez, porém, a análise separada dos doentes não tratados não revelou qualquer correlação entre as duas dimensões.

### 5.2.2. Toxina botulínica

A frequência média de tratamento com toxina botulínica na amostra estudada está de acordo com a literatura relativa aos usos terapêuticos desta substância (32). De um modo geral, é nos casos mais graves que esta forma de tratamento é aplicada, dado tratar-se de um produto dispendioso e de aplicação incómoda. Na nossa amostra, embora os doentes em tratamento com toxina botulínica apresentassem uma pontuação média na escala de gravidade de distonia superior à dos doentes não tratados, a diferença não ultrapassou o limiar de significância, o que provavelmente reflecte, em parte, os efeitos terapêuticos da toxina. Por outro lado, é provável que a gravidade da distonia não tenha sido o único determinante desta forma de tratamento, sendo plausível que outros factores, como por exemplo a distância geográfica em relação ao centro hospitalar onde são administrados os tratamentos, tenham tido um peso igualmente importante. Os doentes tratados com toxina botulínica, apesar da maior gravidade da doença do movimento, apresentaram pontuações significativamente inferiores às dos doentes não tratados nas escalas de ansiedade, fobia, somatização e depressão da SCL-90R. Estes resultados são concordantes com a melhoria dos sintomas de depressão e ansiedade relatada por vários autores após o início do tratamento com toxina botulínica (15,19,21,31). Liu (1998) constatou adicionalmente que o tratamento com toxina botulínica não modifica a intensidade dos SOC na distonia focal primária, o que está de acordo com a ausência de diferenças, na presente amostra, entre doentes tratados e não tratados no que respeita à pontuação na Y-BOCS (15). O facto de os doentes tratados com toxina botulínica, que apenas tem uma acção directa local e periférica, apresentarem menos sintomas depressivos, de ansiedade e de somatização do que os doentes não tratados, mas uma intensidade semelhante de SOC, constitui mais um poderoso argumento a favor de uma etiologia reactiva para os primeiros, e uma etiologia primariamente

relacionada com a neurobiologia da própria distonia primária (e como tal invulnerável à modificação da intensidade dos sintomas motores por mecanismos periféricos), para os SOC.

### 5.2.3. Diagnósticos psiquiátricos

O nosso achado de pelo menos um diagnóstico psiquiátrico actual ou pregresso em 60% dos indivíduos com distonia primária está muito próximo da prevalência de morbilidade psiquiátrica relatada, nesta doença do movimento, pela maioria dos autores (13,27,33,34). A menor gravidade da distonia nos doentes que não preencheram critérios de diagnóstico para nenhuma das perturbações mentais pesquisadas sugere que, embora não haja uma correlação linear entre a gravidade da distonia e a intensidade dos sintomas psiquiátricos, a doença do movimento não deixa de ter um impacto significativo na saúde mental dos doentes. Esta interacção entre gravidade da distonia focal e psicopatologia poderá aliás ser bidireccional. Não só a doença do movimento propicia o aparecimento de doença psiquiátrica, como a intensidade dos sintomas psiquiátricos, sobretudo ansiosos, é passível de agravar a intensidade dos movimentos distónicos, à semelhança do que sucede noutras doenças do movimento. A análise de regressão logística confirmou aliás que o risco de apresentar um diagnóstico psiquiátrico activo no momento do estudo aumenta com a gravidade da doença, e mostrou que este risco é muito superior nos indivíduos que não recebem tratamento com toxina botulínica. Este último achado é perfeitamente congruente com as diferenças que observámos, em termos de intensidade de psicopatologia ansiosa, somatoforme e depressiva, entre doentes tratados com toxina e doentes não tratados. Ressalve-se, contudo, que o estudo dos resíduos desta regressão mostrou que estes não têm uma distribuição Normal, o que poderá ter comprometido a robustez da análise. Este facto poderia também explicar o achado algo contra-intuitivo de uma redução, com o aumento da idade, do risco de apresentar um diagnóstico psiquiátrico activo no momento do estudo. Por outro lado, podemos especular que o impacto da doença em termos de psicopatologia será talvez mais acentuado em indivíduos jovens, mais sensíveis à modificação da auto-imagem pela doença e ao impacto desta na capacidade de trabalho.

As duas perturbações mais prevalentes nos doentes com distonia focal primária foram a depressão major e a perturbação de ansiedade generalizada, o que está também de acordo com a esmagadora maioria dos estudos de prevalência de psicopatologia na distonia focal primária (5,13,19,27,33-36), e na distonia mioclónica (37). Tanto a agorafobia como a POC foram mais frequentes no grupo de doentes com distonia primária do que nos dois grupos de controlo, uma diferença que quase atingiu o limiar de significância. À semelhança do que tem sido reportado por outros grupos, não encontramos diferenças entre os três grupos no que respeita às restantes categorias psicopatológicas (5,13). Este resultado contrasta, todavia, com o reportado por Gündel (2003), que, numa amostra de doentes com *torticollis* espasmódico, encontrou uma prevalência de perturbação psiquiátrica muito superior à observada num grupo de controlo com alopecia areata (14). Temos assim de admitir a possibilidade de a nossa estimativa da prevalência vital de depressão major, perturbação de ansiedade generalizada e perturbação de pânico/agorafobia, errar por defeito. Efectivamente, e tal como já mencionado, poderá ter ocorrido, na fase de recrutamento, uma auto-exclusão dos doentes com psicopatologia mais grave. Por outro lado, a prevalência de psicopatologia reportada por Gündel (2003) está artificialmente inflacionada pela opção, discutível, de modificar os critérios de diagnóstico de fobia social no sentido de o tornar mais sobreinclusivo (14).



A prevalência de POC na nossa amostra (6.7%) coincide quase exactamente com os 6.8%–9.6% relatados por Wenzel e colaboradores em dois trabalhos distintos (33,34). Schnider (1994) e Cavallaro (2002), por seu lado, relatam prevalências de POC muito mais elevadas: 21.1% e 19.7%, respectivamente (11,36). Todavia, se somarmos aos três casos de POC os restantes oito casos de distonia com pontuação na Y-BOCS superior a 16, obtemos uma prevalência muito próxima da mencionada por aqueles autores. A maior prevalência de agorafobia no grupo de doentes com distonia também replica a elevada prevalência de perturbações de ansiedade com fobia – essencialmente agorafobia e fobia social – na distonia primária descrita por alguns autores (13,14,27,33-35). Permanece pouco clara a etiologia desta elevada prevalência de perturbações de ansiedade fóbica na distonia focal primária. Embora a maioria dos autores evoque uma possível reacção de ajustamento ao desfiguramento resultante dos movimentos distónicos e à sua visibilidade pública (um problema particularmente relevante no caso da distonia cervical ou do blefaroespasma), uma pequena minoria defende por outro lado que, etiológica e cronologicamente, a psicopatologia fóbica tende a preceder a distonia, o que reflectiria a acção de mecanismos psicogénicos e conversivos na génese da distonia primária (14,35). Esta última posição é, todavia, pouco compaginável com a evidência muito clara de que a alteração da imagem corporal e a visibilidade da doença do movimento, sobretudo no caso da distonia cervical, não só aumentam o risco de desenvolver depressão e psicopatologia ansiosa, como são responsáveis por significativos comportamentos de auto-estigmatização por parte dos doentes, resultantes da sua percepção de que os outros os evitam e de que são apontados ou encarados como pessoas inferiores ou portadoras de uma anomalia mental (38). Na amostra que aqui descrevemos não encontramos, quanto à relação cronológica entre o início da doença motora e o aparecimento das queixas psicopatológicas, um padrão evidente. Quer no que respeita à POC e à agorafobia, quer no que diz respeito às restantes categorias diagnósticas, as queixas psicopatológicas tanto podem preceder ou suceder-se ao início das queixas motoras, como podem coincidir com estas. Não nos parece pois possível sustentar qualquer hipótese quanto a uma relação cronológica sistemática entre psicopatologia e manifestações motoras na distonia primária. Não deixaremos, por fim, de sublinhar que a importância atribuída na literatura à sucessão cronológica das manifestações motoras e psiquiátricas na distonia primária nos parece excessiva. Por um lado, não será fácil para grande parte dos doentes recordar com rigor se determinado sintoma psicopatológico teve início antes ou depois da doença do movimento, dado tratar-se, em ambos os casos, de síndromes com instalação insidiosa e com início difícil de precisar. Em segundo lugar, e talvez mais importante, se considerarmos a possibilidade de determinados síndromes psiquiátricos, como a POC ou a agorafobia, partilharem mecanismos neurobiológicos com a distonia primária (o que clinicamente se traduz precisamente pela sua co-ocorrência com uma frequência superior à explicada pelo mero acaso), não será inteiramente surpreendente que nuns casos os sintomas psiquiátricos precedam os neurológicos e noutros suceda o oposto.

### 5.3. NEUROPSICOLOGIA

#### Resumo dos achados neuropsicológicos

- No *Wisconsin Card Sorting Test* e na Prova de Retenção Visual de Benton, os doentes com distonia focal primária demonstraram um desempenho inferior quer ao dos indivíduos saudáveis, quer ao de indivíduos com doença neurológica periférica equivalente, emparelhados para a idade, género e escolaridade. Em ambas as provas, o pior desempenho dos doentes com distonia deveu-se sobretudo a uma maior frequência de erros e respostas perseverativas;
- No Teste de Stroop, os indivíduos com distonia demoraram mais tempo a completar a parte D (embora a significância estatística da diferença não tenha sobrevivido à correcção para comparações múltiplas);
- Os doentes com distonia e com pontuação na Y-BOCS > 16 cometeram mais erros e respostas perseverativas no WCST do que os restantes doentes com distonia focal primária (amostras emparelhadas para género, idade, escolaridade e tipo de distonia), mas tiveram um desempenho semelhante ao destes últimos na Prova de Benton.
- A análise de correlações bivariadas e de correlações canónicas revelou que, nos doentes com distonia, a gravidade da distonia foi o factor que mais influenciou o desempenho neuropsicológico, para além da idade e da escolaridade;
- Nos doentes com distonia encontramos uma correlação fortemente significativa entre os resultados no *Wisconsin Card Sorting Test* e no Teste de Stroop, e uma correlação significativa entre os resultados nas provas de Benton e de Cubos;
- A correlação entre a gravidade da distonia e o desempenho na Prova de Benton é parcialmente mediada pelo desempenho na Prova de Cubos e pelo tempo consumido na conclusão da parte D do Teste de Stroop; estas variáveis também medeiam a correlação entre a escolaridade e o desempenho na Prova de Benton.

#### 5.3.1. Comparação dos resultados com os dados da literatura

Os nossos dois principais achados no que respeita ao desempenho cognitivo dos doentes com distonia focal primária – compromisso da flexibilidade cognitiva e da memória de trabalho visuo-espacial – são os mais replicados pela escassa literatura dedicada a este tema. Assim, Scott (2003), numa amostra de 14 doentes com distonia focal primária grave e candidatos a tratamento por estimulação cerebral profunda, também encontrou um desempenho muito inferior ao do grupo de controlo em tarefas de flexibilidade cognitiva e de memória de trabalho visuo-espacial (39). Do mesmo modo, numa amostra de 20 doentes com blefaroespasma, Alemán (2009) encontrou um desempenho em provas de memória de trabalho visuo-espacial inferior ao de um grupo de 17 indivíduos saudáveis. Verificou além disso que os doentes com distonia cometiam mais erros e mais respostas perseverativas no WCST do que o esperado para o seu grupo etário normativo (40). Resultados idênticos foram obtidos, com o WCST, por Duane e colaboradores, em duas extensas amostras de doentes com distonia focal primária, perfazendo um total de 244 doentes (41). O desempenho destes doentes num conjunto de provas de memória de trabalho visual ficou também abaixo do esperado, embora de forma muitíssimo menos acentuada, pelo que os autores concluíram que os défices de flexibilidade cognitiva constituem a principal alteração cognitiva na distonia primária (41). Outros estudos

baseados em pequenas amostras (geralmente de 20 ou menos indivíduos) e utilizando o WCST ou a *set-shifting task* da *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*, reportaram igualmente resultados inferiores em doentes com distonia focal primária quando comparados com controlos saudáveis, embora as diferenças reportadas não sejam significativas (42-44).

Em suma, podemos afirmar que o nosso achado principal relativamente ao desempenho neuropsicológico dos doentes com distonia focal primária – perseveração em paradigmas de flexibilidade cognitiva e défices de memória de trabalho visuo-espacial – foram corroborados pelos achados dos poucos estudos entretanto publicados sobre esta matéria. Quanto à maior lentidão dos doentes com distonia na parte D do Teste de Stroop, vem confirmar um achado praticamente unânime em todos os estudos que aplicaram este instrumento ou outras medidas de velocidade de processamento psico-motor em amostras de doentes com distonia primária (39,40,42,43,45,46). À semelhança do que pudemos constatar na nossa amostra, também Alemán (2009) encontrou uma correlação positiva entre esta medida de lentidão psico-motora e a gravidade da doença (40). Contudo, dado que apenas estudou doentes com blfaroespasm, não pôde excluir-se a possibilidade de esta correlação reflectir simplesmente a dificuldade dos doentes em “ler” fluentemente a parte D do Teste de Stroop, devido ao encerramento involuntário dos olhos. No presente estudo, porém, esta correlação observou-se nos três subgrupos de distonia, sugerindo assim que na distonia focal primária ocorrerá de facto uma discreta lentificação psico-motora. Esta é aliás uma característica comum a muitas das doenças do movimento relacionadas com os gânglios da base, como a doença de Parkinson ou a Coreia de Huntington (47). Mais do que um fenómeno puramente motor relacionado com um aumento do tempo de contracção muscular (bradicinesia), esta lentidão do desempenho psico-motor parece assim reflectir uma verdadeira lentificação das funções cognitivas superiores (bradipsiquismo).

Por fim, não será deslocado sublinhar que o nosso estudo é o único até à data que logrou confirmar, por meio de uma comparação emparelhada com controlos doentes, os défices neuropsicológicos evidenciados pelos doentes com distonia focal primária na comparação com controlos saudáveis. Esta confirmação parece-nos de importância fulcral, uma vez que vários autores têm recentemente chamado a atenção para o cepticismo que eternamente pende sobre os estudos de função cognitiva na distonia primária. Este cepticismo resulta fundamentalmente da impossibilidade de saber, nos estudos caso-controlo com controlos saudáveis, se os défices identificados são verdadeiramente de origem central, ou, pelo contrário, meramente resultam da distração pelos movimentos involuntários e pela dor, da dificuldade motora em manusear os materiais utilizados nas provas, ou ainda da própria psicopatologia que tão frequentemente acompanha a distonia (17,45,48). Acrescem ainda, como sublinhado por Kuypers (2011) numa recentíssima revisão, as frequentes diferenças entre casos e controlos saudáveis numa infinidade de variáveis potencialmente confundentes: idade, género, escolaridade, etc (17). No presente estudo a análise de correlações canónicas confirmou a influência significativa da idade e da escolaridade no desempenho das provas neuropsicológicas aplicadas, pelo que na comparação com o grupo de controlo com doença crónica decidimos emparelhar as duas amostras de acordo com aquelas duas variáveis, além das variáveis género e tipo de incapacidade crónica. Esta opção, evidentemente onerosa em termos de dimensão da amostra, acabou por se revelar uma excelente abordagem, tendo resultado em diferenças despididas em variáveis confundentes não emparelhadas, nomeadamente psicopatológicas. Os resultados da comparação emparelhada permitiram assim confirmar a natureza primária dos défices encontrados nos doentes com distonia, e excluir com razoável segurança a possibilidade de serem devidos a diferenças noutras variáveis que não a presença de doença do sistema nervoso central.

Quanto ao pior desempenho dos doentes com distonia e SOC clinicamente significativos no WCST, comparativamente com os restantes doentes com distonia focal primária, trata-se, tanto quanto sabemos, de um achado inédito. O seu significado é difícil de interpretar. Uma vez que este défice é qualitativamente semelhante ao que se observa nos doentes com distonia e SOC sub-clínicos, poderá tratar-se meramente de uma manifestação mais severa de um mesmo processo fisiopatológico comum a todos os doentes com distonia independentemente da presença de SOC – recorde-se que para Duane (2004) os défices de flexibilidade cognitiva constituem a principal alteração do funcionamento cognitivo na distonia primária (41). Por outro lado, em conjugação com a maior duração da doença (independente de diferenças de idade, uma vez que os dois grupos foram emparelhados nesta variável), esta diferença sugere que os doentes com SOC significativos poderão, efectivamente, constituir um subgrupo específico dentro da distonia focal primária. Esta hipótese é aliás reforçada pelo facto de os doentes com Y-BOCS>16 não diferirem dos restantes em termos de desempenho na Prova de Benton, o que mostra que se trata de um subgrupo com um compromisso específico da flexibilidade cognitiva e não apenas com disfunção cognitiva globalmente mais acentuada. Alternativamente, os défices mais marcados de flexibilidade cognitiva nestes doentes poderão explicar-se pela maior intensidade dos sintomas depressivos neste subgrupo. Não encontramos, no entanto, qualquer evidência na nossa amostra de uma relação entre o desempenho no WCST e a pontuação na sub-escala de depressão da SCL-90R: as pontuações nos dois instrumentos não estão correlacionadas, e nas comparações entre casos e controlos o desempenho dos doentes com distonia no WCST foi sempre significativamente inferior, apesar de não existirem diferenças na escala de depressão.

### 5.3.2. Significado anátomo-fisiológico dos achados neuropsicológicos

#### 5.3.2.1. Wisconsin Card Sorting Test

Os resultados dos doentes com distonia primária no WCST revelaram um compromisso significativo de flexibilidade cognitiva. A flexibilidade cognitiva, função executiva dependente do lobo frontal, consiste na capacidade de transferir o foco da atenção de um estímulo anteriormente relevante para um outro estímulo anteriormente irrelevante, perante a ocorrência de uma resposta ambiental desfavorável à acção associada ao primeiro estímulo (que até aí originara uma resposta ambiental favorável) (49). A incapacidade de concluir adequadamente esta operação cognitiva traduz-se clinicamente pelo fenómeno comportamental da perseveração, que no presente estudo observámos nos doentes com distonia focal primária. A flexibilidade cognitiva é, evidentemente, um processo mental e neurofisiológico complexo, intimamente dependente de outros processos executivos que no seu conjunto asseguram a integração de informação temporalmente descontínua e a organização de formas filogeneticamente sofisticadas dos ciclos percepção-acção em que assenta quase todo o comportamento animal: controlo da atenção, planeamento de acções, integração de informações do meio (interno ou externo) sobre as consequências de uma acção, resolução de problemas, e memória de trabalho (49). Todas estas operações dependem em grande medida da integridade do córtex pré-frontal dorsal e ventro-lateral, porventura as regiões corticais ontogénica e filogeneticamente mais recentes no ser humano, assim como das correspondentes projecções cortico-caudadas e do próprio caudado (50-52). A activação destas três estruturas, durante a resolução do WCST, ocorre especificamente após recepção de *feedback* negativo na sequência de um ensaio errado, pelo que parecem desempenhar um papel decisivo na mudança do padrão de resposta no contexto de comportamentos do tipo intencional (*goal-directed*) (51). Consequentemente, a aplicação de estimulação magné-

tica transcraniana de baixa frequência no córtex pré-frontal dorso-lateral durante a realização do WCST, no preciso momento em que o examinando está a receber informação de retorno acerca do último ensaio, está associada a alterações no desempenho em tudo semelhantes às de doentes com lesões corticais pré-frontais dorso-laterais ou do estriado dorsal: maior dificuldade em concluir correctamente a prova, menor aprendizagem ao longo da prova, maior número de erros perseverativos, mas sem um aumento proporcional do número total de erros (52-55). Trata-se, precisamente, do padrão que observámos nos nossos doentes com distonia focal primária. O máximo aumento do número de erros perseverativos ocorre nas lesões do córtex pré-frontal ventro-lateral, do caudado, e do tálamo médio-dorsal, o que confirma o papel decisivo destas estruturas na mudança de programa cognitivo-conductual (*set-shifting*) que se impõe, no WCST, quando a um ensaio se segue a informação “errado” por parte do examinador (52,53). É relevante no presente contexto sublinhar que, ao contrário das lesões da via cortico-basal dorso-lateral, as lesões do córtex orbito-frontal não só resultam num aumento do número total de erros no WCST, como estão também associadas a uma maior frequência de erros na parte C do Teste de Stroop. Na nossa amostra a maior frequência de erros perseverativos (mas não de erros não-perseverativos) aponta assim para uma disfunção do córtex pré-frontal dorso-lateral e possivelmente ventro-lateral (e correspondentes vias cortico-subcorticais). A correlação entre o número de erros perseverativos e o número de erros na parte C do Teste de Stroop, e ainda do índice de interferência de Stroop com o número de erros por *failure to maintain set*, traduzem provavelmente a participação dos mecanismos de inibição orbito-frontais (controlo de interferência, inibição de respostas pré-potentes) no processo de “*set-shifting*” testado pelo WCST (52).

### 5.3.2.2. Teste de Stroop

A maior lentidão dos doentes com distonia na conclusão da parte D foi o principal achado nesta prova, embora a diferença em relação aos indivíduos saudáveis não tenha sido significativa após correcção para comparações múltiplas. Dado que a sensibilidade deste teste se encontra documentada sobretudo na presença de lesões neurológicas mais ou menos grosseiras, é possível que a sua sensibilidade a alterações funcionais subtis seja insuficiente para detectar eventuais diferenças entre indivíduos com distonia e indivíduos saudáveis, numa amostra desta dimensão.

Em termos de correlatos anátomo-fisiológicos do Teste de Stroop, a maior parte dos estudos de neuro-imagem funcional têm destacado o papel do córtex pré-frontal dorso-lateral e do cíngulo anterior na execução de tarefas de controlo de interferência e inibição de resposta do tipo Stroop (56,57). A activação do córtex pré-frontal dorsolateral parece ser inversamente proporcional ao índice de interferência de Stroop, o que está de acordo com o papel desta região cortical no controlo de padrões fixos de estímulo-resposta (56). A actividade no córtex cingulado anterior correlaciona-se com a dimensão do efeito de Stroop, o que é congruente com o seu papel na detecção de erros ou situações de conflito entre uma resposta automática e a resposta desejada (56). Os estudos de lesão, por seu lado, revelam um padrão razoavelmente distinto de alterações de acordo com a localização da lesão: doentes com lesões frontais dorso-laterais apresentam um maior número de erros na prova de interferência e lentidão na conclusão de todas as partes da prova, mas com índice de interferência normal; doentes com lesões orbito-frontais apresentam uma velocidade de processamento normal, com um aumento do número de erros e sobretudo aumento do índice de interferência (49,56,58,59). Os resultados encontrados na nossa amostra de doentes com distonia focal primária – maior lentidão na parte D, maior número de erros na parte C (embora esta diferença não tenha

sido significativa em relação ao grupo de controlo), índice de interferência inalterado – apontam assim, mais uma vez, para um compromisso cortical predominantemente pré-frontal dorso-lateral.

### 5.3.2.3. Prova de Retenção Visual de Benton e Prova de Cubos

Sendo a Prova de Retenção Visual de Benton uma tarefa essencialmente dependente da memória de trabalho visuo-espacial (embora dependa também da capacidade visuo-construtiva e da percepção visual), valerá a pena determo-nos um pouco sobre este conceito teórico e o seu substrato anátomo-funcional (60). O conceito de memória de trabalho refere-se à função cognitiva complexa de sustentar activamente a representação de informação relevante (neste caso, os desenhos representados nos cartões-estímulo) para utilização e manipulação no decurso de uma tarefa cognitiva (a tarefa visuo-construtiva e grafo-motora de desenhar as imagens inicialmente apresentadas) (61,62). O termo “activamente” é fulcral nesta definição, pois distingue esta função da simples retenção de informação na memória de curto prazo (61,63). No caso da memória de trabalho visuo-espacial este processo parece ter um limite natural médio de três a quatro objectos (61). Este limite é influenciado, de forma determinante, pela complexidade sensorial dos objectos, sendo aquela média referente a objectos perceptualmente simples. O efeito da complexidade sensorial sobre a capacidade máxima da memória de trabalho visuo-espacial não é, por sua vez, absoluta, dependendo da interacção entre as características do objecto e o conhecimento prévio, concreto ou abstracto, que o sujeito tem desse objecto (61). Um indivíduo com escolaridade média não terá assim dificuldade em, por exemplo, identificar e sustentar na memória de trabalho um hexágono, uma vez que esta forma geométrica pré-existe como conceito abstracto na sua memória semântica (63). O conhecimento abstracto *a priori* da forma “hexágono” e a sua codificação verbal potenciam a apercepção e a sustentação da sua representação na memória de trabalho pelo tempo necessário à sua reprodução. O mesmo não sucederá num indivíduo com pouca ou nenhuma escolaridade.

Na nossa amostra, os doentes com distonia focal primária apresentaram um desempenho na Prova de Benton inferior ao dos dois grupos de controlo. O emparelhamento na comparação com os controlos com doença periférica excluiu a possibilidade de o pior desempenho dos doentes com distonia resultar simplesmente da incapacidade motora, ou de diferenças de idade, escolaridade ou psicopatologia depressiva. Quanto ao desempenho na Prova de Cubos, não encontramos qualquer diferença entre os grupos. Tal como demonstrado pelo próprio Benton, a Prova de Cubos avalia essencialmente a integridade de uma função puramente visuo-construtiva – ou seja, da capacidade de reproduzir figuras complexas a partir de partes elementares (64). O desempenho normal dos doentes com distonia nesta prova permite assim, à primeira vista, atribuir o mau desempenho na Prova de Benton a um compromisso dos processos que sustentam a memória de trabalho, e não tanto a uma falência da capacidade visuo-construtiva (64). A análise de correlações revelou, porém, um padrão mais complexo de interacção entre estas funções. Encontrámos, nos doentes com distonia, uma correlação inversa entre a gravidade da doença e a pontuação na prova de retenção visual de Benton. A análise de mediação e de trajectórias revelou que esta correlação é mediada pela capacidade visuo-construtiva (avaliada na Prova de Cubos) e pela velocidade psico-motora (tempo de conclusão da parte D da prova de Stroop). Estas variáveis também mediaram a correlação positiva entre a escolaridade e o desempenho na Prova de Benton. O efeito da idade na memória de trabalho visuo-espacial revelou-se espúrio, provavelmente por ser inteiramente mediado pela sua interacção com a escolaridade, em geral mais baixa nos indivíduos mais velhos. Apesar de limitada pelo facto de se tratar de uma análise secundária, os resultados da análise de trajectórias permitem ainda assim



presumir que, nos doentes com distonia, a doença do movimento, ou os processos fisiopatológicos que lhe estão subjacentes, interferem quer com a velocidade de processamento psico-motor, quer com a capacidade visuo-construtiva. O défice em cada uma destas funções cognitivas é subtil e indetectável pelo poder estatístico da comparação efectuada com os controlos saudáveis no Teste de Stroop e na Prova de Cubos, mas torna-se visível na Prova de Retenção Visual de Benton, mais complexa e exigente, e dependente em parte da integridade daquelas duas funções (que no modelo explicam cerca de metade da variabilidade do número de desenhos correctos na Prova de Benton). Estes resultados são também congruentes com o facto bem conhecido de a memória de trabalho, em qualquer modalidade, se encontrar criticamente dependente da velocidade de processamento psico-motor. Efectivamente, quanto mais lento o processamento psico-motor, maior a probabilidade de deterioração da informação visuo-espacial sustentada pela memória de trabalho, e, consequentemente, maior a probabilidade de ocorrência de erros durante a reprodução das imagens. Por outro lado, dado que qualquer tarefa visuo-construtiva inclui necessariamente uma componente executiva de planeamento e de flexibilidade cognitiva, é provável que o importante compromisso desta última função na distonia, revelado pelo WCST, contribua adicionalmente para o mau desempenho na Prova de Benton (65,66). A correlação entre o número de erros perseverativos no WCST e a pontuação na Prova de Cubos reforça precisamente esta hipótese. Este subtil compromisso disexecutivo da capacidade visuo-construtiva permanece aparentemente oculto na Prova de Cubos, revelando-se, mais uma vez, nas condições mais exigentes de sobrecarga executiva da Prova de Benton.

Qual o significado anátomo-fisiológico do baixo desempenho dos doentes com distonia focal primária na Prova de Benton? A memória de trabalho (em qualquer modalidade) é um processo governado por um sistema neuronal que inclui o córtex parietal posterior e áreas corticais pré-frontais (63). No caso da memória de trabalho visuo-espacial este processo opera em representações visuo-espaciais codificadas pelas estruturas posteriores envolvidas na percepção visual e na consolidação da informação visual na memória de longo prazo (61,63). Existe assim, na rede neuronal responsável pela memória de trabalho visuo-espacial, uma diferenciação funcional num eixo antero-posterior: as regiões corticais occipitais e temporo-parietais registam e armazenam; o córtex parietal posterior e as regiões corticais pré-frontais integram a informação multimodal em representações completas de objectos, e por fim as regiões pré-frontais manipulam e processam a informação recebida das regiões posteriores e integram-na com os planos de acção voluntária (61-63). Em paralelo com esta dicotomia funcional antero-posterior existe ainda uma diferenciação funcional no eixo ventro-dorsal: a informação referente à localização espacial de um objecto ou estímulo é processada na chamada via dorsal, com início no córtex visual primário e projectando-se sucessivamente sobre o córtex parieto-occipital, áreas associativas parietais (circunvolução parietal superior, sulco intraparietal) e córtex pré-frontal dorso-lateral; a informação referente às características perceptuais do objecto – tamanho, cor, forma, em suma, a sua aparência – são processadas na via ventral, com início no córtex visual primário ventral e projectando-se sucessivamente sobre o córtex temporo-occipital, áreas associativas temporais (córtex fusiforme e infero-temporal) e córtex pré-frontal ventro-lateral. Estas vias são tradicionalmente designadas, na literatura anglo-saxónica, como *Where pathway* e *What pathway* (61,62,65,66). A nível pré-frontal verifica-se nova especialização de funções: o córtex pré-frontal ventro-lateral activa e sustenta *on-line* a informação visuo-espacial que lhe chega das áreas corticais posteriores, e recupera a partir da memória de longo prazo a informação mnésica relevante (por exemplo informação semântica abstracta – um quadrado, um hexágono, etc); o córtex dorso-lateral estará sobretudo envolvido em funções de processamento activo - reordenação

da informação, resolução de interferência, actualização e monitorização da informação, gestão de situações de sobrecarga da memória de trabalho, entre outras (61,63). A conjugação, nos doentes com distonia focal primária, de baixo desempenho na Prova de Benton e desempenho normal na Prova de Cubos aponta assim claramente para um compromisso funcional predominantemente pré-frontal, convergindo, neste aspecto, com as hipóteses extraídas dos resultados no WCST e no Teste de Stroop. Esta interpretação dos resultados nas provas de Benton e de Cubos é aliás perfeitamente congruente com os dados dos estudos de lesão. Efectivamente, as lesões cerebrais envolvendo o córtex parietal posterior comprometem o desempenho quer na Prova de Cubos, quer em provas de memória de trabalho visuo-espacial, e estão por vezes associadas a hemi-negligência ou hemi-agnosia (62,65,67). Em doentes com lesões pré-frontais laterais, pelo contrário, surgem – à semelhança do que observámos nos nossos doentes com distonia focal primária - défices de memória de trabalho visuo-espacial, mas um desempenho na Prova de Cubos normal ou apenas marginalmente inferior ao normativo, e nunca surge hemi-negligência ou hemi-agnosia (59,60,62,65,68). Müller e Knight (2006) chamam todavia a atenção para o importante facto de lesões restritas do córtex pré-frontal dorso-lateral ou ventro-lateral não resultarem, habitualmente, em défices de memória de trabalho visuo-espacial. Estes défices surgem apenas quando as lesões envolvem ambas aquelas áreas corticais pré-frontais laterais (68). Especificamente no caso da Prova de Benton, os estudos de lesão mostram ainda que indivíduos com lesões parietais posteriores cometem predominantemente erros de omissão, enquanto doentes com lesões pré-frontais ventro-mediais ou orbito-frontais cometem um maior número de erros de comissão, sobretudo de intrusão e de perseveração, precisamente a variedade de erro que predominou na presente amostra de doentes com distonia focal primária (59,60). Em conclusão, o conjunto dos resultados dos doentes com distonia nas provas de Benton e de Cubos apontam para um défice essencialmente executivo, sugestivo de uma disfunção cortical predominantemente pré-frontal. À mesma conclusão chegou também Hinse (1996) que, baseando-se na aplicação de um paradigma totalmente diferente do utilizado no presente estudo, encontrou em 15 doentes com *torticollis* défices na manipulação de informação espacial auto-psíquica, uma função intimamente dependente da integridade do lobo frontal (69). O mesmo défice foi mais recentemente descrito por Fiorio (2008) numa amostra de doentes com distonia DYT1, reforçando a validade das observações originais de Hinse (70).

### **5.3.3. Integração dos achados psicopatológicos e neuropsicológicos – consequências para a compreensão da fisiopatologia da distonia primária e da doença obsessivo-compulsiva**

Numa revisão sistemática recentemente publicada, Kuyper (2011) comenta, a propósito de uma das publicações emanadas do trabalho aqui exposto, que se trata do único estudo, até à data, em que se descrevem, nos mesmos doentes com distonia focal primária, alterações cognitivas e uma maior prevalência e intensidade de sintomas obsessivo-compulsivos comparativamente com controlos saudáveis. Este achado não pode pois deixar de ter consequências para a nossa compreensão da fisiopatologia quer da distonia primária, quer da doença obsessivo-compulsiva e, num plano mais conceptual, da relação entre perturbações do movimento e perturbações do comportamento. Os resultados aqui relatados sustentam, em primeiro lugar, a tão discutida hipótese de na distonia primária ocorrerem SOC com uma frequência superior à que se poderia esperar de uma simples associação coincidente, assim como a tese de que a sua origem não é explicável por uma simples reacção de adaptação à doença, mas é outrossim o resultado directo da neurobiologia da própria doença do movimento (17,71). Estes mecanismos neurobiológicos, que se pensa envolverem os

gânglios da base e as respectivas conexões corticais frontais, manifestam-se clinicamente por alterações graves da motricidade voluntária, alterações subtis do funcionamento cognitivo (perseveração e compromisso da memória de trabalho visuo-espacial), e SOC moderados ou, ocasionalmente, graves. Importa, em primeiro lugar, questionar a plausibilidade fisiopatológica desta associação, ou seja, se o conjunto das alterações encontradas – motoras, psicopatológicas e neuropsicológicas/cognitivas – aponta para a disfunção de um mesmo conjunto coerente de estruturas neuro-anatómicas. Mais importa saber se esta associação meramente empírica de achados na distonia focal primária será, de algum modo, congruente com os achados clínicos na POC. Começando por esta última questão, quer os défices de flexibilidade cognitiva revelados pelo WCST, quer as dificuldades de memória de trabalho visuo-espacial na Prova de Benton se encontram entre os défices neuropsicológicos mais replicados na POC, sobretudo na POC com predomínio de sintomas de higiene e lavagem (10,72-75). No caso da memória de trabalho visuo-espacial, e à semelhança do que observámos na nossa amostra de doentes com distonia, o padrão descrito na POC aponta predominantemente para défices executivos e não para uma falência primária da capacidade de processamento visuo-construtivo (10,72,76,77). Por outro lado, está bem documentada a ocorrência, em muitos indivíduos com doença obsessivo-compulsiva, de sinais neurológicos discretos (Soft Neurological Signs), sobretudo movimentos involuntários (predominantemente coreo-atetoides), dificuldades no controlo, coordenação e monitorização de movimentos complexos, e dificuldades na integração sensorial (p. ex., agrafestesia). A gravidade e o número de sinais neurológicos discretos parecem estar, segundo alguns autores, correlacionados positivamente com a pontuação na sub-escala de obsessões da Y-BOCS, mas não com a pontuação na sub-escala de compulsões (78,79). Em notável paralelismo com o que observámos na nossa amostra de doentes com distonia, vários estudos têm também demonstrado que os doentes com POC e sinais neurológicos discretos apresentam défices cognitivos mais evidentes do que os observados em doentes sem sinais neurológicos, envolvendo sobretudo a memória de trabalho visuo-espacial e a flexibilidade cognitiva. (78-80). Pelo menos dois destes estudos avaliaram a memória de trabalho visuo-espacial com o Teste de Retenção Visual de Benton e encontraram uma correlação significativa entre o desempenho nesta prova e a gravidade e intensidade dos sinais neurológicos discretos (78,79). Bolton (2000) avaliou também o desempenho destes doentes no Wisconsin Card Sorting Test, tendo mais uma vez verificado que o desempenho nesta prova não só se encontrava comprometido, como se correlacionava de forma muito significativa com a intensidade dos sinais neurológicos ligeiros (79). Este achado é muito consistente com a demonstração, por Mataix-Cols (2003), de que os défices de memória de trabalho visuo-espacial observados em doentes com POC e sinais neurológicos discretos são o resultado de estratégias ineficazes de organização da informação visuo-espacial, reflectindo não uma falência da função de armazenamento, codificação e integração multimodal de informação espacial e objectal (áreas corticais posteriores), mas uma falência de funções executivas (pré-frontais) (80). Podemos assim concluir que existem importantes semelhanças sindrômicas, fenomenológicas e neuropsicológicas entre a POC com sinais neurológicos discretos e a distonia focal primária com SOC, sendo quase possível afirmar que a principal diferença entre ambas reside no predomínio de sintomas afectivo-comportamentais numa e de sinais motores na outra. Qual a plausibilidade fisiopatológica de uma associação causal entre as três dimensões desta tríade? Para Mataix-Cols (2003), a conjugação, nos mesmos indivíduos, de alterações motoras, SOC, e alterações cognitivas aponta inequivocamente para uma disfunção das vias cortico-basais (80). É provável que esta disfunção envolva a reverberação inadequada e intrusiva de representações mentais estereotipadas e ansiogénicas, no caso dos SOC, e de programas motores parasitários no caso da distonia focal primária (26,73,81-83). Esta

desinibição fronto-basal, simultaneamente motora e comportamental, implica necessariamente uma disfunção estriatal suficientemente abrangente para afectar em simultâneo as vias fronto-estriadas motora, associativa e límbica, embora a provável existência de vias cortico-basais abertas, ligando a via motora às vias associativa e límbica, permita explicar que uma disfunção restrita ao putamen (repetidamente descrita na distonia primária) possa levar à disfunção das vias cortico-basais associativa e límbica (84). Estas últimas, por seu turno, projectam-se sobre o córtex pré-frontal dorso-lateral e ventro-lateral, cuja disfunção tem sido implicada não só na perseveração no WCST, como na génese de obsessões de contaminação e de compulsões de lavagem – precisamente os conteúdos mais prevaletentes entre os doentes com distonia focal primária e SOC (5,6,10,52,85-86). Recorde-se que estas regiões corticais enviam importantes projecções para regiões do caudado dorso-lateral e anterior que, em termos de controlo da acção, estão fundamentalmente implicadas na regulação do equilíbrio entre padrões comportamentais do tipo intencional e do tipo habitual (87). Em modelos animais, as lesões das vias implicadas na sustentação da acção do tipo intencional levam à imediata transição para um padrão habitual do tipo estímulo-resposta (87). Torna-se assim tentador especular que, na distonia primária, a disfunção da via cortico-basal motora levará secundariamente a uma falência do controlo “top-down” cortical, inibitório, sobre comportamentos automáticos do tipo habitual mediados pelo estriado, propiciando assim a perseveração cognitiva e a sintomatologia obsessivo-compulsiva que acompanham esta doença do movimento (87,88).

Efectivamente, embora um modelo fisiopatológico puramente sub-cortical se afigure particularmente atractivo pela sua simplicidade, a presença de um padrão de disfunção cognitiva semelhante na distonia focal primária com sintomas obsessivo-compulsivos e na POC com sinais neurológicos discretos aponta para um papel igualmente decisivo das vias associativas cortico-corticais, nomeadamente das vias associativas occipito-parieto-frontais envolvidas na sustentação da atenção e da memória de trabalho visuo-espacial. Dados de investigação recente têm vindo a demonstrar de forma cada vez mais clara que ambas as vias associativas occipito-parieto-frontais – dorsal e ventral – estão intimamente integradas com o sistema motor através de conexões entre o córtex parietal superior e o córtex pré-motor dorso-lateral (66). No caso do sistema dorsal, estudos muito recentes vieram demonstrar que se trata na realidade de uma via composta, com início numa via comum occipito-parietal que a jusante do córtex parietal se subdivide em três: uma via parieto-prefrontal, relacionada com o controlo da memória de trabalho visuo-espacial; uma via parieto-pré-motora, envolvida no controlo da acção guiada visualmente; e uma via parieto-mediocortical, implicada na orientação espacial navegacional (67). A via parieto-prémotora, pelas suas terminações no córtex pré-motor dorsal, contribui de modo decisivo para a computação de distâncias entre um membro e a localização de um objecto no espaço, assim como para a integração de informação visuo-espacial sobre o ambiente, a posição dos vários segmentos corporais e a direcção do olhar (67). Pelas suas projecções sobre o córtex pré-motor ventral está ainda envolvida, no caso dos movimentos de preensão, na adaptação antecipatória da forma da mão à forma do objecto (66,67). A disfunção ou a lesão da via parieto-motora e das suas terminações leva assim à dificuldade em controlar adequadamente a extensão dos movimentos em função do alvo, assim como a posição e formato da mão na preensão de objectos. Tal como nota Kravitz (2011), esta via constitui o substrato anatomo-fisiológico que permite à percepção e ao processamento visuo-espaciais influenciar e dirigir a actividade motora voluntária (67). Estas vias constituem um correlato anatomo-fisiológico plausível para a associação, na distonia primária, entre uma disfunção motora relacionada com o controlo da posição e da acção voluntária de determinados segmentos corporais, e défices da memória de trabalho

visuo-espacial. Nesta associação, a disfunção cortical parietal desempenha provavelmente um papel importante, uma vez que é uma das estruturas onde se dá a integração de informação motora e visuo-espacial. Recorde-se que o córtex parietal é uma das áreas corticais onde estão descritas, quer na POC, quer na distonia focal primária, alterações estruturais e funcionais consistentes (ver capítulo I). Acresce ainda que estão demonstradas, na POC, alterações estruturais importantes da substância branca do feixe fronto-occipital inferior (que une o córtex occipital ao córtex parietal e ao córtex pre-frontal orbitofrontal), alterações estas que estão correlacionadas simultaneamente com a gravidade dos SOC e com défices no desempenho visuo-espacial (89). A outra estrutura onde, segundo este modelo de Kravitz (2011), convergem a regulação motora e cognitiva é precisamente o córtex pré-frontal dorso-lateral, principal correlato neuro-anatómico e imagiológico funcional do desempenho no WCST (67). Embora não tenhamos encontrado qualquer correlação entre o desempenho nesta prova e a gravidade da distonia, esta foi claramente a prova neuropsicológica mais alterada nos doentes com distonia. Curiosamente, tal como sublinhado por Rawley e Constantinidis (2009), todos os estudos imagiológicos funcionais baseados em tarefas de flexibilidade cognitiva realizados em humanos revelam, mais uma vez, um envolvimento importante (embora sistematicamente ignorado) de uma área cortical parietal posterior, associada à aprendizagem de movimentos complexos especializados e parcialmente sobreponível à área cortical parietal de origem da via visuo-espacial dorsal (62). Em suma, os défices neuropsicológicos encontrados na amostra estudada apontam, de forma muito consistente, para a disfunção de estruturas corticais envolvidas na regulação simultânea e integrada de funções cognitivas e motoras complexas, com particular destaque para o córtex parietal posterior e para o córtex pré-frontal dorso-lateral e ventro-lateral. Estas últimas estruturas, com papel de relevo na regulação do comportamento consciente, têm sido repetidamente implicadas na fisiopatologia da POC (e muito em particular das obsessões de contaminação), na qual, como já referido, avultam entre outros os défices de memória de trabalho visuo-espacial e de flexibilidade cognitiva (73,80,85,86,90). Será importante recordar, a este propósito, que tanto o córtex parietal posterior como o córtex pré-frontal dorso-lateral constituem as principais áreas de projecção cortical da via cortico-estriada dorso-lateral, cujo contributo para a fisiopatologia quer da POC, quer da distonia focal primária permanece pouco explorado. No caso da distonia primária, são mesmo praticamente inexistentes os estudos imagiológicos estruturais ou funcionais que focaram o córtex parietal posterior, o que não deixa de ser surpreendente.

Impõe-se, por fim, discutir como se situa a distonia focal primária com SOC em relação à concepção dimensional do espectro obsessivo-compulsivo. O perfil neuropsicológico predominantemente perseverativo e sem défices aparentes da capacidade de inibição de resposta aponta, na distonia focal primária, para um predomínio da dimensão obsessivo-compulsiva sobre a dimensão impulsiva. Esta padrão, contrastante com o que está descrito na POC (em que estão co-expressas as dimensões obsessiva/perseverativa e impulsiva/desinibição de resposta), é contudo semelhante ao que se observa no síndrome de Gilles de La Tourette, e o exacto oposto do que está descrito na tricotilomania e no jogo patológico (défice em provas de inibição de resposta com desempenho normal em provas de flexibilidade cognitiva) (10,88,91). Apesar desta semelhança entre os perfis cognitivos da distonia focal primária com SOC e do síndrome de Gilles de La Tourette, outra doença do movimento em que frequentemente ocorrem SOC significativos, persistem importantes diferenças clínicas e fenomenológicas entre os dois síndromes. Enquanto no síndrome de Tourette o tratamento com antagonistas dos receptores da dopamina é frequentemente eficaz e predominam as obsessões de conteúdo agressivo/sexual e as compulsões auto-lesivas e de tocar/bater, na distonia com SOC, pelo

contrário, parecem predominar os SOC de contaminação e higiene e os neurolépticos são inúteis ou podem mesmo originar a doença do movimento (8;88). Também do ponto de vista neurobiológico, se o síndrome de Tourette é geralmente visto como uma doença “hiperdopaminérgica” do movimento, a pouca evidência disponível aponta, no caso da distonia focal primária, para uma possível redução da neurotransmissão dopaminérgica estriatal (82,88,92,93). As alterações do desempenho cognitivo que lográmos descrever na nossa amostra vão aliás ao encontro desta última hipótese. Com efeito, existe ampla evidência da acção moduladora do tónus dopaminérgico estriado sobre o desempenho no WCST e no Teste de Stroop. No WCST está especificamente descrita uma correlação inversa entre a densidade de transportadores de dopamina no estriado e o número de erros perseverativos (94). No caso do Teste de Stroop, a velocidade na execução das várias partes da prova parece correlacionar-se positivamente com a densidade de receptores D2 ocupados por dopamina endógena no estriado e córtex temporal, e inversamente com a concentração de transportadores da dopamina no caudado e putamen (95,96). Por fim, vários estudos, baseados nos mais variados paradigmas neuropsicológicos, lograram demonstrar uma correlação positiva entre o tónus dopaminérgico no estriado e córtex pré-frontal e o desempenho em provas de memória visuo-espacial (95,97,98). Perante este conjunto de dados podemos pois especular, com as devidas reservas, que o perfil neuropsicológico que lográmos identificar na nossa amostra de doentes com distonia focal primária é, de forma consistente, compatível com uma redução do tónus dopaminérgico nas sinapses estriadas. Serão os SOC de contaminação e lavagem outra das expressões clínicas desta redução? No caso dos SOC secundários ao uso de antipsicóticos está precisamente descrito um predomínio de obsessões de contaminação e de compulsões de lavagem, o que dá alguma força a esta hipótese. Como explicar então, por outro lado, a elevada prevalência de perturbações de controlo dos impulsos na doença de Parkinson, assim como o facto de o tratamento com agonistas dopaminérgicos levar, nestes doentes, a um pior desempenho em tarefas de flexibilidade cognitiva (88)? Estará a perseveração comportamental e cognitiva relacionada com uma atenuação (quer por hipo-, quer por hiperdopaminergia) das oscilações fásicas do sinal dopaminérgico no estriado dorso-medial/caudado anterior, coincidentes com a inversão comportamental no decurso de acções do tipo intencional (87)? Evidentemente, o trabalho que aqui discutimos permite levantar estas questões, mas não permite respondê-las. Parece contudo inquestionável a importância de explorar o papel da dopamina na génese da POC e das alterações cognitivas e comportamentais associadas às principais doenças do movimento de origem cortico-basal.

Permanece aberto à especulação o motivo pelo qual os SOC não surgem universalmente na distonia primária. Poderão os doentes com distonia primária e psicopatologia obsessivo-compulsiva constituir um subgrupo particular dentro do universo da distonia focal primária, como sugerido por Cavallaro (2002) e, em parte, pelos nossos próprios resultados (11)? Serão os doentes com distonia focal primária e SOC (ousaremos chamar-lhes *soft psychiatric signs*?) o extremo de um espectro sindrómico delimitado no outro antípoda pela POC com sinais neurológicos discretos? Existirá um espectro contínuo de perturbações neuro-psiquiátricas funcionais, resultantes de várias formas de disfunção do filtro estriado e estendendo-se de um pólo predominantemente hiper-cinético a um pólo predominantemente comportamental?

#### 5.3.4. Implicações clínicas do estudo

Embora identificados desde as primeiras descrições científicas da distonia focal primária, os sintomas psiquiátricos que frequentemente surgem nos indivíduos afectados foram sucessivamente



vistos como a causa da doença (consequentemente reduzida a um sintoma somatoforme), como inexistentes ou clinicamente sem significado, e finalmente como uma manifestação psiquiátrica da neurobiologia desta intrigante doença do movimento. Ao longo de quase um século de investigação clínica em torno das distonias focais primárias, pouquíssimo se tem escrito sobre os sintomas psiquiátricos que a acompanham como constituindo uma necessidade de cuidados, com as decorrentes implicações terapêuticas, apesar de ser unanimemente reconhecido que os sintomas psiquiátricos agravam as manifestações da doença e sobretudo o sofrimento subjectivo dos que dela padecem. É pouca ou metodologicamente pouco consistentes a investigação sobre a melhor forma de abordar a psicopatologia associada à distonia. Mais: a exploração e o tratamento da psicopatologia associada à distonia primária está ausente das recomendações internacionais de boa prática clínica referentes a esta doença. Perante este cenário, não poderá surpreender que nenhum dos doentes incluídos na nossa amostra estivesse a receber cuidados de saúde mental. Curiosamente, muitos doentes relataram ter contactado, no início da doença do movimento mas ainda antes de esta ter sido correctamente diagnosticada, com alguma forma de prestação de cuidados de saúde mental, geralmente por os sinais da doença terem sido inicialmente atribuídos a uma patologia mental. Quase invariavelmente, esta experiência era descrita como dolorosa e humilhante, e como tendo estado na origem de um significativo atraso no correcto diagnóstico e tratamento da distonia primária. Em muitos casos, e possivelmente devido a este pouco auspicioso primeiro contacto com os cuidados de saúde mental, foi manifesta a reticência dos doentes em admitir a ocorrência de sintomas psiquiátricos significativos, sobretudo no que se refere aos SOC – aliás à semelhança do que se verifica em geral nos indivíduos com POC. Perante a evidência claríssima de que a psicopatologia ocupa um lugar central no adoecer do doente com distonia, parece-nos imperioso que as recomendações de boa prática clínica referentes a esta doença incluam a pesquisa activa de sintomas psiquiátricos, com particular destaque para os mais passíveis de serem ocultados pelo doente (como é o caso dos SOC). Poderá mesmo justificar-se, como sugerem Kuyper e colaboradores (2011), o desenvolvimento de instrumentos de rastreio específicos para a exploração rápida deste tipo de sintomas por profissionais de saúde sem formação em saúde mental (17). Urge, além do mais, investigar quais as intervenções terapêuticas biológicas e não biológicas eficazes no tratamento da psicopatologia associada à distonia focal primária e qual o seu potencial contributo para a melhoria não apenas das próprias queixas motoras, mas também para a qualidade de vida e capacidade funcional dos doentes.

Quanto às alterações cognitivas, está longe de ser claro qual o seu impacto no funcionamento e qualidade de vida dos doentes – uma área onde claramente é necessária mais investigação. Importa ainda assim sublinhar que o factor quantitativo de inteligência geral (factor *g*) depende criticamente da memória de trabalho (verbal e visuo-espacial) e de funções executivas frontais como a flexibilidade cognitiva e de planeamento. No seu conjunto estas duas dimensões do desempenho cognitivo explicam mesmo a quase totalidade da variabilidade da inteligência geral. Esta última está, por outro lado, correlacionada de forma muito específica com o volume de substância cinzenta e com a actividade metabólica do córtex prefrontal lateral e parietal posterior, que são também as regiões anatómicas que, quando lesadas, mais impacto têm na inteligência geral (99). Os nossos resultados parecem assim apontar para uma deterioração da inteligência geral nos doentes com distonia focal primária, que embora subtil, não deixará provavelmente de ter impacto na sua capacidade adaptativa e funcional, ou não fosse a inteligência geral, nas palavras de Carl Bereiter<sup>6</sup>, “aquilo que usamos

6 Citado por Colom R, 2010 (99)

quando não sabemos o que fazer”. Não deixa, pois, de ser inquietante que, numa época de crescente entusiasmo pelas intervenções neuro-cirúrgicas nas mais variadas patologias neuro-psiquiátricas e em particular na POC e nas doenças do movimento, tão pouco se saiba dos potenciais défices cognitivos de base na distonia focal primária e do risco de se agravarem como resultado colateral da neurocirurgia.

### 5.3.5. Limitações do estudo

O estudo que aqui se descreve padece, como não poderia deixar de ser, de limitações metodológicas. Distinguiremos, por uma questão de clareza, entre limitações do desenho do estudo e limitações dos instrumentos. Encerraremos a secção com alguns comentários à análise estatística.

A principal limitação do desenho transversal reside, evidentemente, na impossibilidade de estudar de forma rigorosa a relação cronológica entre o aparecimento da doença do movimento, os sintomas psiquiátricos e as alterações cognitivas. A mesma limitação enferma, de forma talvez mais contundente, as conclusões relativas aos efeitos do tratamento com toxina botulínica nos sintomas psiquiátricos. Com efeito, a forma ideal de estudar este efeito teria sido pesquisar a psicopatologia antes e após o início do tratamento com toxina botulínica. Contudo, dada a baixa incidência de novos casos de distonia focal primária em contacto com os serviços de saúde – e ainda mais baixa de casos com indicação para tratamento com toxina e com condições para a sua implementação –, um desenho longitudinal correria o risco de não conseguir recrutar, em tempo útil, um número suficiente de casos. Acresce que, sendo incerta e limitada a evidência disponível, aquando do início do estudo, relativa à prevalência quer de POC, quer de alterações neuropsicológicas na distonia focal primária, um estudo longitudinal seria decerto, como primeira abordagem, um investimento de grande risco. Perante estas previsíveis dificuldades, a opção por um desenho transversal do tipo caso-controlo, considerado classicamente como o mais apropriado para o estudo de síndromes e associações raras, pareceu-nos o mais pragmático e exequível (100). Outro aspecto que se revelou limitativo prende-se com a dimensão da amostra, que possivelmente comprometeu a potência do estudo para a detecção de diferenças subtis entre os casos e controlos, sobretudo no que respeita ao desempenho cognitivo. A amostra estudada é, ainda assim, uma das mais numerosas dentro do conjunto dos estudos que recorreram a dois grupos de controlo, opção metodológica que, na ausência de recursos ilimitados, inevitavelmente restringe a dimensão da amostra de casos.

Em relação às limitações dos instrumentos utilizados, a principal refere-se, naturalmente, à utilização da MINI para o rastreio de diagnósticos psiquiátricos. Esta opção foi ditada pelo facto de se tratar de uma entrevista estruturada de rápida aplicação e com propriedades psicométricas fiáveis e consagradas. A necessidade de um instrumento com estas características decorreu do grande número de instrumentos aplicados e da preocupação em reduzir ao mínimo a duração da avaliação, realizada numa única sessão de forma a evitar o risco de abandono do estudo (recorde-se que muitos dos participantes com distonia primária residiam longe do local de avaliação). A grande limitação da MINI reside no facto de, para algumas perturbações mentais pesquisadas, apenas explorar os últimos seis meses ou simplesmente o momento presente, caso precisamente da POC e da fobia social. A prevalência vital destas duas perturbações poderá ter sido, consequentemente, subestimada. Atente-se, no entanto, que tanto a POC como a fobia social são patologias crónicas, com pouca probabilidade de remissão espontânea completa e definitiva. Por fim, não será demais lembrar que, apesar destas limitações, a MINI demonstrou características de especificidade e sensibilidade

de convergentes com as dos instrumentos-padrão habituais (SCID, CIDI), pecando quando muito por ser ligeiramente sobreinclusiva. Talvez por este motivo, a prevalência vital de perturbações depressivas (37.7%) e perturbações de ansiedade (31.1%) diagnosticadas na nossa amostra não foi muito diferente dos valores reportados por autores que recorreram à SCID (27,33,34). Quanto à utilização da SCL-90R para a quantificação de psicopatologia não-obsessiva, embora seja um instrumento perfeitamente consagrado pelo tempo e pelo uso em milhares de trabalhos científicos, poderá eventualmente ter resultado num erro tipo II, devido à tendência dos instrumentos de auto-preenchimento para produzir pontuações mais baixas do que instrumentos cotados pelo observador. Este facto poderia explicar a divergência entre os nossos resultados e os resultados referidos por alguns dos autores que recorreram a instrumentos cotados pelo observador (15,20,35). É contudo importante sublinhar que todos os estudos que encontraram pontuações elevadas de depressão e de ansiedade em doentes com distonia focal primária, invariavelmente se basearam em doentes referenciados para clínicas de tratamento com toxina botulínica. Dado que apenas os doentes mais graves são tratados com toxina, esta forma de recrutamento poderá ter enviesado os resultados obtidos naqueles estudos no sentido de um erro do tipo I.

Em relação aos instrumentos neuropsicológicos a principal limitação prende-se eventualmente com o facto de se tratar de ferramentas para aplicação convencional em caneta-e-papel. A sua menor sensibilidade e maior margem de erro poderão potencialmente ter levado a que défices neuropsicológicos subtis passassem despercebidos. Contudo, dado termos previsto que uma parte importante dos participantes, mercê da sua faixa etária e grau de escolaridade, se sentiriam provavelmente pouco à vontade com o manuseio de um computador e “rato”, a opção por ferramentas neuropsicológicas clássicas afigurou-se-nos como a mais prudente. Acresce que, não existindo, aquando do início do estudo, literatura referente às possíveis alterações neuropsicológicas na distonia primária, a escolha dos instrumentos se norteou, por um lado, pela literatura referente às alterações neuropsicológicas na POC e noutras doenças dos gânglios da base, e por outro lado, pela necessidade de abranger várias funções executivas diferentes, com recurso a instrumentos de características psicométricas consagradas, e vastamente estudados em termos de correspondência anátomo-fisiológica.

Uma outra fonte potencial de enviesamento dos resultados poderia ter decorrido da necessidade de excluir os doentes medicados, no momento da avaliação, com antidepressivos ou com benzodiazepinas, devido aos efeitos destes psicofármacos no desempenho cognitivo. A exclusão dos doentes medicados com estes agentes poderia efectivamente levar à exclusão dos indivíduos com psicopatologia ansiosa e depressiva mais intensa. No entanto, em termos práticos acabou por não ocorrer um único caso de exclusão baseado nesta cláusula de selecção, embora vários doentes tivessem no passado sido medicados com psicofármacos.

Quanto à análise estatística, as maiores fragilidades relacionam-se claramente com a análise de trajectórias. Tratando-se de uma técnica de modelação causal (101), o facto de se basear em dados transversais recomenda prudência na interpretação dos seus resultados. Com efeito, na ausência de dados longitudinais o segundo princípio da causalidade (i.e., a precedência cronológica das variáveis independentes em relação às variáveis dependentes), não pode ser empiricamente testada pelos dados, pelo que apenas pode ser postulada com base em premissas teóricas e em dados da literatura anterior. Como sublinhado por Norris (2005), a análise de trajectórias não nos permite testar a verosimilhança das direcções causa-efeito expressas no modelo, mas apenas se as direcções causais assumidas no modelo são estatisticamente significativas (101). Uma confirmação definitiva dos resultados da nossa análise careceria assim de um estudo longitudinal do desempenho cognitivo antes

e após o início da distonia. Dada a raridade da doença e a imprevisibilidade do seu início, tal será, evidentemente, impossível de verificar empiricamente. É, no entanto, perfeitamente razoável assumir que as alterações das funções cognitivas (de complexidade fisiológica presumivelmente superior à das funções motoras e tanto filogénica como ontogenicamente mais recentes), sejam um resultado directo ou indirecto da fisiopatologia da doença do movimento, e não o inverso. De igual modo, é razoável postular que a velocidade de processamento psico-motor (Stroop parte D) e a capacidade visuo-construtiva se localizem, em termos de fluxo causal, a montante da memória de trabalho visuo-espacial, função mais complexa que engloba aquelas duas. Ainda outra limitação importante da nossa análise de trajectórias decorre do facto de se tratar de uma análise secundária dos dados recolhidos, o que limitou a escolha das variáveis a incluir no modelo e poderá ter levado à omissão de outras variáveis importantes em termos etiológicos. A consequência deste facto fica claramente patente na elevada proporção de variabilidade da variável dependente não explicada pelo modelo (53.6%). Não obstante estas limitações, o modelo sugerido permanece parsimonioso e recursivo, e o cálculo do ajustamento do modelo aos dados observados revelou um bom ajustamento. A maior parte das variáveis incluídas são medidas em escalas de rácio ou de intervalo e, com excepção da UDRS, podemos presumir que o erro de medição das variáveis é despreciable.

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Defazio G, Livrea P. Epidemiology of primary blepharospasm. *Mov Disord* 2002 Jan;17(1):7-12.
- (2) Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol* 2000 Oct;247(10):787-792.
- (3) Pekmezovic T, Svetel M, Ivanovic N, Dragasevic N, Petrovic I, Tepavcevic DK, et al. Quality of life in patients with focal dystonia. *Clin Neurol Neurosurg* 2009 Feb;111(2):161-164.
- (4) Martikainen KK, Luukkaala TH, Marttila RJ. Working capacity and cervical dystonia. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Mar;16(3):215-7. Epub 2009 Aug 5.
- (5) Broocks A, Thiel A, Angerstein D, Dressler D. Higher prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with blepharospasm than in patients with hemifacial spasm. *Am J Psychiatry* 1998 Apr;155(4):555-557.
- (6) Kubota Y, Murai T, Okada T, Hayashi A, Toichi M, Sakihama M, et al. Obsessive-compulsive characteristics in patients with writer's cramp. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 Sep;71(3):413-414.
- (7) Ozel-Kizil ET, Akbostanci MC, Ozguven HD, Atbasoglu EC. Secondary social anxiety in hyperkinesias. *Mov Disord* 2008 Apr 15;23(5):641-645.
- (8) Miguel EC, do Rosario-Campos MC, Shavitt RG, Hounie AG, Mercadante MT. The tic-related obsessive-compulsive disorder phenotype and treatment implications. *Adv Neurol* 2001;85:43-55.
- (9) Grisham JR, Anderson TM, Sachdev PS. Genetic and environmental influences on obsessive-compulsive disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008 Mar;258(2):107-116.
- (10) Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA, Robbins TW, Sahakian BJ. The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neurosci Biobehav Rev* 2005 May;29(3):399-419.
- (11) Cavallaro R, Galardi G, Cavallini MC, Henin M, Amodio S, Bellodi L, et al. Obsessive compulsive disorder among idiopathic focal dystonia patients: an epidemiological and family study. *Biol Psychiatry* 2002 Aug 15;52(4):356-361.
- (12) Naber D, Weinberger DR, Bullinger M, Polsby M, Chase TN. Personality variables, neurological and psychopathological symptoms in patients suffering from spasmodic torticollis. *Compr Psychiatry* 1988 Mar-Apr;29(2):182-187.
- (13) Gundel H, Busch R, Ceballos-Baumann A, Seifert E. Psychiatric comorbidity in patients with spasmodic dysphonia: a controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 Dec;78(12):1398-1400.

- (14) Gundel H, Wolf A, Xidara V, Busch R, Ladwig KH, Jacobi F, et al. High psychiatric comorbidity in spasmodic torticollis: a controlled study. *J Nerv Ment Dis* 2003 Jul;191(7):465-473.
- (15) Liu CY, Yu JM, Wang NM, Chen RS, Chang HC, Li HY, et al. Emotional symptoms are secondary to the voice disorder in patients with spasmodic dysphonia. *Gen Hosp Psychiatry* 1998 Jul;20(4):255-259.
- (16) Bihari K, Pigott TA, Hill JL, Murphy DL. Blepharospasm and obsessive-compulsive disorder. *J Nerv Ment Dis* 1992 Feb;180(2):130-132.
- (17) Kuyper DJ, Parra V, Aerts S, Okun MS, Kluger BM. Nonmotor manifestations of dystonia: a systematic review. *Mov Disord* 2011 Jun;26(7):1206-1217.
- (18) Soeder A, Kluger BM, Okun MS, Garvan CW, Soeder T, Jacobson CE, et al. Mood and energy determinants of quality of life in dystonia. *J Neurol* 2009 Jun;256(6):996-1001.
- (19) Muller J, Kemmler G, Wissel J, Schneider A, Voller B, Grossmann J, et al. The impact of blepharospasm and cervical dystonia on health-related quality of life and depression. *J Neurol* 2002 Jul;249(7):842-846.
- (20) Scheidt CE, Schuller B, Rayki O, Kommerell G, Deuschl G. Relative absence of psychopathology in benign essential blepharospasm and hemifacial spasm. *Neurology* 1996 Jul;47(1):43-45.
- (21) Grafman J, Cohen LG, Hallett M. Is focal hand dystonia associated with psychopathology? *Mov Disord* 1991;6(1):29-35.
- (22) Lauterbach EC, Freeman A, Vogel RL. Differential DSM-III psychiatric disorder prevalence profiles in dystonia and Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004 Winter;16(1):29-36.
- (23) Fabbrini G, Berardelli I, Moretti G, Pasquini M, Bloise M, Colosimo C, et al. Psychiatric disorders in adult-onset focal dystonia: a case-control study. *Mov Disord* 2010 Mar 15;25(4):459-465.
- (24) Bihari K, Hill JL, Murphy DL. Obsessive-compulsive characteristics in patients with idiopathic spasmodic torticollis. *Psychiatry Res* 1992 Jun;42(3):267-272.
- (25) Byl NN, Merzenich MM, Jenkins WM. A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: I. Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. *Neurology* 1996 Aug;47(2):508-520.
- (26) Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, Warner T, Playford ED, Marsden CD, Brooks DJ. Overactive prefrontal and underactive motor cortical areas in idiopathic dystonia. *Ann Neurol* 1995 Mar;37(3):363-372.
- (27) Moraru E, Schnider P, Wimmer A, Wenzel T, Birner P, Griengl H, et al. Relation between depression and anxiety in dystonic patients: implications for clinical management. *Depress Anxiety* 2002;16(3):100-103.
- (28) Jahanshahi M, Marsden CD. Depression in torticollis: a controlled study. *Psychol Med* 1988 Nov;18(4):925-933.
- (29) Jahanshahi M. Psychosocial factors and depression in torticollis. *J Psychosom Res* 1991;35(4-5):493-507.
- (30) Lewis L, Butler A, Jahanshahi M. Depression in focal, segmental and generalized dystonia. *J Neurol* 2008 Nov;255(11):1750-1755.
- (31) Jahanshahi M, Marsden CD. Psychological functioning before and after treatment of torticollis with botulinum toxin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992 Mar;55(3):229-231.
- (32) Truong DD, Jost WH. Botulinum toxin: clinical use. *Parkinsonism Relat Disord* 2006 Sep;12(6):331-355.
- (33) Wenzel T, Schnider P, Wimmer A, Steinhoff N, Moraru E, Auff E. Psychiatric comorbidity in patients with spasmodic torticollis. *J Psychosom Res* 1998 Jun;44(6):687-690.
- (34) Wenzel T, Schnider P, Griengl H, Birner P, Nepp J, Auff E. Psychiatric disorders in patients with blepharospasm - a reactive pattern? *J Psychosom Res* 2000 Jun;48(6):589-591.
- (35) Gundel H, Wolf A, Xidara V, Busch R, Ceballos-Baumann AO. Social phobia in spasmodic torticollis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 Oct;71(4):499-504.
- (36) Schnider P, Wenzel T, Müller C, Wimmer A, Auff E. Psychiatric disorder in patients with torticollis or blepharospasm. *Mov Disord* 1994;9(Supplement 1):37.

- (37) Saunders-Pullman R, Shriberg J, Heiman G, Raymond D, Wendt K, Kramer P, et al. Myoclonus dystonia: possible association with obsessive-compulsive disorder and alcohol dependence. *Neurology* 2002 Jan 22;58(2):242-245.
- (38) Papathanasiou I, MacDonald L, Whurr R, Jahanshahi M. Perceived stigma in Spasmodic Torticollis. *Mov Disord* 2001 Mar;16(2):280-285.
- (39) Scott RB, Gregory R, Wilson J, Banks S, Turner A, Parkin S, et al. Executive cognitive deficits in primary dystonia. *Mov Disord* 2003 May;18(5):539-550.
- (40) Aleman GG, de Erausquin GA, Micheli F. Cognitive disturbances in primary blepharospasm. *Mov Disord* 2009 Oct 30;24(14):2112-2120.
- (41) Duane DD. Re: Executive cognitive deficits in primary dystonia. *Mov Disord* 2004 Jan;19(1):116-7; author reply 117.
- (42) Balas M, Peretz C, Badarny S, Scott RB, Giladi N. Neuropsychological profile of DYT1 dystonia. *Mov Disord* 2006 Dec;21(12):2073-2077.
- (43) Jahanshahi M, Rowe J, Fuller R. Cognitive executive function in dystonia. *Mov Disord* 2003 Dec;18(12):1470-1481.
- (44) Pillon B, Ardouin C, Dujardin K, Vittini P, Pelissolo A, Cottencin O, et al. Preservation of cognitive function in dystonia treated by pallidal stimulation. *Neurology* 2006 May 23;66(10):1556-1558.
- (45) Allam N, Frank JE, Pereira C, Tomaz C. Sustained attention in cranial dystonia patients treated with botulinum toxin. *Acta Neurol Scand* 2007 Sep;116(3):196-200.
- (46) Taylor AE, Lang AE, Saint-Cyr JA, Riley DE, Ranawaya R. Cognitive processes in idiopathic dystonia treated with high-dose anticholinergic therapy: implications for treatment strategies. *Clin Neuropharmacol* 1991 Feb;14(1):62-77.
- (47) Bak TH. Movement disorders: why movement and cognition belong together. *Nat Rev Neurol* 2011 Jan;7(1):10-12.
- (48) Ron MA. Primary focal dystonia -- a disease of brain and mind: motor and psychiatric manifestations have a common neurobiological basis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009 Oct;80(10):1059.
- (49) Fuster JM. Functional neuroanatomy of executive process. In: Gurd J, Kischka U, Marshall JC, editors. *The Handbook of Clinical Neuropsychology*. 2nd Edition ed. Oxford: Oxford University Press; 2010. p. 822-833.
- (50) Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986;9:357-381.
- (51) Monchi O, Petrides M, Petre V, Worsley K, Dagher A. Wisconsin Card Sorting revisited: distinct neural circuits participating in different stages of the task identified by event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* 2001 Oct 1;21(19):7733-7741.
- (52) Nyhus E, Barcelo F. The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: a critical update. *Brain Cogn* 2009 Dec;71(3):437-451.
- (53) Ko JH, Monchi O, Ptito A, Petrides M, Strafella AP. Repetitive transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex affects performance of the wisconsin card sorting task during provision of feedback. *Int J Biomed Imaging* 2008;2008:143238.
- (54) Heaton RK, Psychological Assessment Resources I. Wisconsin Card Sorting Test manual. Rev a expa ed. Odessa, Fla. P.O. Box 998, Odessa 33556: Psychological Assessment Resources; 1993.
- (55) Heyder K, Suchan B, Daum I. Cortico-subcortical contributions to executive control. *Acta Psychol (Amst)* 2004 Feb-Mar;115(2-3):271-289.
- (56) Floden D, Vallesi A, Stuss DT. Task context and frontal lobe activation in the Stroop task. *J Cogn Neurosci* 2011 Apr;23(4):867-879.
- (57) Nee DE, Wager TD, Jonides J. Interference resolution: insights from a meta-analysis of neuroimaging tasks. *Cogn Affect Behav Neurosci* 2007 Mar;7(1):1-17.



- (58) Stuss DT, Floden D, Alexander MP, Levine B, Katz D. Stroop performance in focal lesion patients: dissociation of processes and frontal lobe lesion location. *Neuropsychologia* 2001;39(8):771-786.
- (59) Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1998.
- (60) Steffens DC, McQuoid DR, Welsh-Bohmer KA, Krishnan KR. Left orbital frontal cortex volume and performance on the benton visual retention test in older depressives and controls. *Neuropsychopharmacology* 2003 Dec;28(12):2179-2183.
- (61) Zimmer HD. Visual and spatial working memory: from boxes to networks. *Neurosci Biobehav Rev* 2008 Oct;32(8):1373-1395.
- (62) Rawley JB, Constantinidis C. Neural correlates of learning and working memory in the primate posterior parietal cortex. *Neurobiol Learn Mem* 2009 Feb;91(2):129-138.
- (63) Ricciardi E, Bonino D, Gentili C, Sani L, Pietrini P, Vecchi T. Neural correlates of spatial working memory in humans: a functional magnetic resonance imaging study comparing visual and tactile processes. *Neuroscience* 2006 Apr 28;139(1):339-349.
- (64) Benton AL. *Trvb*. 2002;n. 26:71.
- (65) Capruso DX, Hamsher K. Constructional ability in two- versus three-dimensions: relationship to spatial vision and locus of cerebrovascular lesion. *Cortex* 2011 Jun;47(6):696-705.
- (66) Bottini G, Paulesu E, Gandola M, Invernizzi P. Functional neuroanatomy of spatial perception, spatial processes and attention. In: Gurd J, Kischka U, Marshall JC, editors. *The Handbook of Clinical Neuropsychology*. 2nd Edition ed. Oxford: Oxford University Press; 2010. p. 765-792.
- (67) Kravitz DJ, Saleem KS, Baker CI, Mishkin M. A new neural framework for visuospatial processing. *Nat Rev Neurosci* 2011 Apr;12(4):217-230.
- (68) Muller NG, Knight RT. The functional neuroanatomy of working memory: contributions of human brain lesion studies. *Neuroscience* 2006 Apr 28;139(1):51-58.
- (69) Hinse P, Leplow B, Humbert T, Lamparter U, Junge A, Emskotter T. Impairment of visuospatial function in idiopathic spasmodic torticollis. *J Neurol* 1996 Jan;243(1):29-33.
- (70) Fiorio M, Gamberin M, Defazio G, Valente EM, Stanzani C, Moretto G, et al. Impaired body movement representation in DYT1 mutation carriers. *Clin Neurophysiol* 2008 Aug;119(8):1864-1869.
- (71) Ron MA. Primary focal dystonia -- a disease of brain and mind: motor and psychiatric manifestations have a common neurobiological basis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009 Oct;80(10):1059.
- (72) Kuelz AK, Hohagen F, Voderholzer U. Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder: a critical review. *Biol Psychol* 2004 Feb;65(3):185-236.
- (73) Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32(3):525-549.
- (74) Page LA, Rubia K, Deeley Q, Daly E, Toal F, Mataix-Cols D, et al. A functional magnetic resonance imaging study of inhibitory control in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2009 Dec 30;174(3):202-209.
- (75) van der Wee NJ, Ramsey NF, Jansma JM, Denys DA, van Megen HJ, Westenberg HM, et al. Spatial working memory deficits in obsessive compulsive disorder are associated with excessive engagement of the medial frontal cortex. *Neuroimage* 2003 Dec;20(4):2271-2280.
- (76) Bradshaw JL. Developmental disorders of the frontostriatal system: neuropsychological, neuropsychiatric, and evolutionary perspectives. East Sussex; Philadelphia, Pa.: Psychology Press Ltd.; Taylor & Francis Inc.; 2001.
- (77) Pena-Garijo J, Ruiperez-Rodriguez MA, Barros-Loscertales A. The neurobiology of obsessive-compulsive disorder: new findings from functional magnetic resonance imaging (II). *Rev Neurol* 2010 May 1;50(9):541-550.
- (78) Hollander E, Schiffman E, Cohen B, Rivera-Stein MA, Rosen W, Gorman JM, et al. Signs of central nervous system dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990 Jan;47(1):27-32.

- (79) Bolton D, Raven P, Madronal-Luque R, Marks IM. Neurological and neuropsychological signs in obsessive compulsive disorder: interaction with behavioural treatment. *Behav Res Ther* 2000 Jul;38(7):695-708.
- (80) Mataix-Cols D, Alonso P, Hernandez R, Deckersbach T, Savage CR, Manuel Menchon J, et al. Relation of neurological soft signs to nonverbal memory performance in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Exp Neuropsychol* 2003 Sep;25(6):842-851.
- (81) van den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ, Cath DC, van Balkom AJ, van Hartskamp J, et al. Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2005 Mar;62(3):301-309.
- (82) Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD. The pathophysiology of primary dystonia. *Brain* 1998 Jul;121 ( Pt 7):1195-1212.
- (83) Stein DJ. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 2002 Aug 3;360(9330):397-405.
- (84) Joel D, Weiner I. The organization of the basal ganglia-thalamocortical circuits: open interconnected rather than closed segregated. *Neuroscience* 1994 Nov;63(2):363-379.
- (85) Gilbert AR, Mataix-Cols D, Almeida JR, Lawrence N, Nutche J, Diwadkar V, et al. Brain structure and symptom dimension relationships in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *J Affect Disord* 2008 Jul;109(1-2):117-126.
- (86) Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML. Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004 Jun;61(6):564-576.
- (87) Balleine BW, O'Doherty JP. Human and rodent homologies in action control: corticostriatal determinants of goal-directed and habitual action. *Neuropsychopharmacology* 2010 Jan;35(1):48-69.
- (88) Fineberg NA, Potenza MN, Chamberlain SR, Berlin HA, Menzies L, Bechara A, Shahakian B, Robbins TW, Bullmore ET, Hollander E. Probing Compulsive and Impulsive Behaviors, from Animal Models to Endophenotypes: A Narrative Review. *Neuropsychopharmacology* 2010; 35: 591-604
- (89) Garibotto V, Scifo P, Gorini A, Alonso CR, Brambati S, Bellodi L, et al. Disorganization of anatomical connectivity in obsessive compulsive disorder: a multi-parameter diffusion tensor imaging study in a subpopulation of patients. *Neurobiol Dis* 2010 Feb;37(2):468-476.
- (90) Rauch SL, Dougherty D, Shin LM. Neural correlates of factor-analyzed OCD symptom dimensions: a PET study. *CNS Spectr* 1998;3:37-43.
- (91) Chamberlain SR, Fineberg NA, Blackwell AD, Robbins TW, Shahakian BJ. Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1282-1284.
- (92) Placzek MR, Misbahuddin A, Chaudhuri KR, Wood NW, Bhatia KP, Warner TT. Cervical dystonia is associated with a polymorphism in the dopamine (D5) receptor gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001 Aug;71(2):262-264.
- (93) Schicatano EJ, Basso MA, Evinger C. Animal model explains the origins of the cranial dystonia benign essential blepharospasm. *J Neurophysiol* 1997 May;77(5):2842-2846.
- (94) Hsieh PC, Yeh TL, Lee IH, Huang HC, Chen PS, Yang YK, et al. Correlation between errors on the Wisconsin Card Sorting Test and the availability of striatal dopamine transporters in healthy volunteers. *J Psychiatry Neurosci* 2010 Mar;35(2):90-94.
- (95) Riccardi P, Li R, Ansari MS, Zald D, Park S, Dawant B, et al. Amphetamine-induced displacement of [18F] fallypride in striatum and extrastriatal regions in humans. *Neuropsychopharmacology* 2006 May;31(5):1016-1026.
- (96) Mozley LH, Gur RC, Mozley PD, Gur RE. Striatal dopamine transporters and cognitive functioning in healthy men and women. *Am J Psychiatry* 2001 Sep;158(9):1492-1499.
- (97) Riccardi P, Zald D, Li R, Park S, Ansari MS, Dawant B, et al. Sex differences in amphetamine-induced displacement of [(18)F]fallypride in striatal and extrastriatal regions: a PET study. *Am J Psychiatry* 2006 Sep;163(9):1639-1641.

(98) Christian BT, Lehrer DS, Shi B, Narayanan TK, Strohmeyer PS, Buchsbaum MS, et al. Measuring dopamine neuromodulation in the thalamus: using [F-18]fallypride PET to study dopamine release during a spatial attention task. *Neuroimage* 2006 May 15;31(1):139-152.

(99) Colom R, Karama S, Jung RE, Haier RJ. Human intelligence and brain networks. *Dialogues Clin Neurosci* 2010; 12(4):489-501).

(100) Ford T. Introduction to epidemiological study designs. In: Prince M, editor. *Practical Psychiatric Epidemiology*: Oxford University Press; 2003.

(101) Norris AE. Path Analysis. In: Munro B, editor. *Statistical Methods for Health Care Research*. 5th edition ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p. 377-403.

III - CONCLUSÕES

No presente trabalho científico, propusemo-nos dois objectivos principais:

1. Estudar a prevalência, a intensidade e a natureza de sintomas obsessivo-compulsivos numa amostra de doentes com distonia focal primária, num grupo de controlo de indivíduos com doença neurológica periférica fenomenologicamente semelhante às formas de distonia incluídas no grupo de estudo, e num grupo de indivíduos saudáveis.
2. Pesquisar a presença de défices cognitivos significativos nos doentes com distonia focal primária, mais uma vez por meio da comparação com dois grupos de controlo.

Esperávamos confirmar a nossa hipótese de uma maior prevalência e intensidade de sintomas obsessivo-compulsivos nos doentes com distonia do que nos dois grupos de controlo, além de pontuações nas escalas de psicopatologia não-obsessiva semelhantes nos dois grupos com doença crónica e mais elevadas nestes dos que nos indivíduos saudáveis. Esperávamos, além disso, observar menos psicopatologia em geral nos doentes com distonia tratados com toxina botulínica do que nos doentes não tratados, mas uma intensidade de sintomas obsessivo-compulsivos idêntica nestes dois subgrupos. Em relação ao funcionamento cognitivo dos doentes com distonia esperávamos encontrar défices de flexibilidade cognitiva, de memória de trabalho visuo-espacial e de inibição de resposta, todos eles abundantemente descritos na POC e como tal previsíveis, com base na hipótese puramente teórica de uma neurobiologia comum a ambas as perturbações, na distonia focal primária. Esperávamos ainda encontrar uma associação significativa entre a gravidade da distonia, a intensidade dos sintomas obsessivo-compulsivos, e o desempenho neuropsicológico. Secundariamente, pretendíamos estimar a prevalência das principais perturbações mentais na distonia primária.

Em relação às características sócio-demográficas e clínicas da amostra concluímos que:

- A idade média aquando do início da distonia focal primária situa-se nos 45–50 anos no caso da distonia cervical e da câibra do escrivão, e ronda os 64 anos nos doentes com blefaroespasm; estes valores são semelhantes aos reportados noutras regiões do mundo.
- A maior parte dos doentes com distonia encontra-se em situação laboral activa. A gravidade da distonia tem um efeito significativo negativo na probabilidade de os doentes se manterem em situação activa, efeito este que não é modificado pelo tratamento com toxina botulínica. A escolaridade tem um efeito protector da capacidade de os doentes com distonia se manterem laboralmente activos.
- Apenas pouco mais de metade dos doentes com distonia recebem tratamento com toxina botulínica. O intervalo médio entre tratamentos não difere em relação ao que se pratica na maior parte dos países onde esta forma de tratamento está disponível. Cerca de 13% dos doentes referenciados para tratamento com toxina não aderem correctamente ou abandonam.

**Em relação aos achados psicopatológicos, concluímos que:**

- Como grupo, os doentes com distonia focal primária apresentam mais sintomas obsessivo-compulsivos do que a população geral e do que outros indivíduos com doença neurológica periférica crónica sintomaticamente semelhante.
- A maior intensidade dos sintomas obsessivo-compulsivos observáveis em doentes com distonia deve-se essencialmente a um grupo de indivíduos com sintomas clinicamente significativos (isto é, com intensidade acima do limiar patológico). Estes indivíduos são mais frequentemente do sexo feminino, desenvolvem predominantemente obsessões de contaminação e compulsões de lavagem, e têm uma maior duração da doença, embora não uma maior gravidade.
- Os doentes com distonia primária, à semelhança do que sucede com outros indivíduos portadores de doença crónica, apresentam mais sintomas ansiosos e somatoformes e mais psicopatologia em geral do que a população de referência.

**Em relação à prevalência de perturbação psiquiátrica na distonia focal primária, concluímos que:**

- Sessenta por cento dos indivíduos com distonia focal primária sofre ou sofreu de pelo menos uma perturbação psiquiátrica. A probabilidade de ter uma perturbação psiquiátrica activa aumenta com a gravidade da distonia, mas é menor nos indivíduos tratados com toxina botulínica.
- As perturbações depressivas e a perturbação de ansiedade generalizada são os diagnósticos psiquiátricos mais prevalentes nos indivíduos com distonia focal primária.
- A prevalência de perturbação obsessivo-compulsiva na distonia primária é de cerca de 6.7%. A prevalência de agorafobia, associada ou não a perturbação de pânico, é de cerca de 11%.

**Em relação aos efeitos do tratamento com toxina botulínica os nossos resultados permitem-nos concluir que:**

- Os doentes tratados com toxina botulínica referem menos sintomas de ansiedade, de depressão e de somatização.
- O tratamento com toxina botulínica não modifica a intensidade dos sintomas obsessivo-compulsivos.
- Embora, como já referimos, esteja associado a uma menor probabilidade de apresentarem um diagnóstico psiquiátrico activo, o tratamento com toxina botulínica não influencia a capacidade laboral dos doentes.

**Em relação às alterações do funcionamento cognitivo na distonia focal primária, os nossos resultados permitem-nos concluir que:**

- Os indivíduos com distonia focal primária apresentam défices significativos de flexibilidade cognitiva, traduzindo-se clinicamente por perseveração. Estes défices de flexibilidade cognitiva são mais elevados nos doentes com sintomas obsessivo-compulsivos acima do limiar patológico de intensidade.

- Na distonia focal primária, a memória de trabalho visuo-espacial encontra-se comprometida. Este compromisso deve-se essencialmente a um défice executivo e não à falência da capacidade visuo-construtiva ou visuo-perceptiva.
- A gravidade da distonia é um dos principais determinantes das dificuldades de memória de trabalho visuo-construtiva.
- Os défices cognitivos observáveis na distonia focal primária não são explicáveis pela psicopatologia que lhe está associada nem pela interferência dos sintomas motores e dolorosos.

**Em relação às implicações fisiopatológicas dos nossos achados, permitimo-nos concluir que:**

- Os sintomas obsessivo-compulsivos que ocorrem na distonia focal primária têm uma origem neurobiológica primária e constituem uma das manifestações clínicas da fisiopatologia desta doença do movimento. Não constituem uma mera reacção de ajustamento à doença, ao contrário do que sucede com a restante psicopatologia frequentemente encontrada na distonia focal primária.
- A associação específica entre psicopatologia obsessivo-compulsiva e distonia focal primária constitui uma evidência adicional do provável envolvimento, na fisiopatologia desta doença do movimento, de outras vias cortico-basais para além da via motora.
- O predomínio de sintomas relacionados com higiene e lavagem, associado ao perfil disexecutivo de alterações cognitivas – perseveração cognitiva e dificuldades executivas de memória de trabalho visuo-espacial – aponta para a via cortico-basal dorso-lateral e para as áreas corticais que lhe estão associadas – córtex parietal posterior, pré-frontal dorso-lateral e pré-frontal ventro-lateral – como estando implicadas na tripla associação entre sintomas motores, obsessivo-compulsivos e cognitivos.

**Quanto às implicações clínicas dos achados que reportámos:**

- A distonia focal primária deve ser considerada um síndrome neuropsiquiátrico complexo com importantes manifestações não-motoras entre as quais se destacam as manifestações psiquiátricas.
- A pesquisa activa de psicopatologia depressiva, ansiosa e obsessivo-compulsiva deve fazer parte das recomendações de boa prática clínica referentes à distonia primária.
- É fundamental que venham a desenvolver-se linhas de orientação para o tratamento das manifestações não-motoras da distonia focal primária, baseadas em estudos e ensaios clínicos apropriados.
- A pesquisa exaustiva de sintomas psiquiátricos significativos e de défices cognitivos é fundamental nos doentes candidatos a tratamentos invasivos do sistema nervoso central, sob pena de ou expor estes doentes a um agravamento iatrogénico das queixas não-motoras, ou de se lhes negar aquela forma de tratamento por se desconhecer qual o seu real efeito nestas manifestações.



## Considerações finais

Julgamos, com o trabalho aqui apresentado, ter acrescentado um pequeno contributo à noção de que a distonia primária, tradicionalmente classificada como doença puramente motora, constitui na verdade mais um elemento da crescente família dos síndromes neuropsiquiátricos com origem no sistema cortico-basal. Baseadas em métodos e recursos puramente clínicos, as nossas observações e conclusões poderão constituir uma base empírica segura para novas abordagens metodológicas, lançando mão de recursos técnicos mais sofisticados e dispendiosos ou baseados em amostras mais numerosas, incluindo não apenas doentes com distonia focal primária mas também dos seus familiares em primeiro grau. A pesquisa de psicopatologia obsessivo-compulsiva e de alterações do funcionamento cognitivo nestes últimos lançará alguma luz adicional sobre a possibilidade de a distonia focal primária associada a POC constituir um síndrome neuropsiquiátrico autónomo com factores de risco genético específicos. O recurso à ressonância magnética funcional, conjugada com a aplicação de paradigmas neuropsicológicos adaptados para utilização em simultâneo com a colheita de imagens funcionais permitirá, por outro lado, identificar com mais rigor e de forma mais directa as regiões anátomo-funcionais implicadas nas manifestações não motoras da distonia focal primária. Por fim, a adopção de desenhos prospectivos permitirá explorar a interacção entre distonia focal primária e doença mental, com as consequentes implicações prognósticas e terapêuticas, assim como a evolução longitudinal dos défices cognitivos associados à distonia e o seu impacto na evolução da doença e na qualidade de vida dos doentes.

A associação clínica entre uma perturbação funcional do movimento e uma perturbação funcional do comportamento e da cognição constitui uma subtil *Naturexperiment*, demonstrativa, no ser humano, da revolução copernicana que no campo da neurobiologia da acção tem vindo a procurar na fisiologia do movimento os mecanismos neurobiológicos fundamentais de comportamentos animais complexos. Nestes incluem-se, naturalmente, comportamentos exclusivos do ser humano (e como tal apenas parcialmente reprodutíveis pela experimentação animal), com natural destaque para as perturbações comportamentais psiquiátricas. Atente-se na importância dos termos “funcional” e “humano”. Com efeito, a maior parte da evidência, em humanos, de uma associação entre perturbação do movimento, do funcionamento cognitivo e do comportamento, decorre do estudo de lesões macroscópicas ou de doenças neuro-degenerativas severas. Em ambos os casos, as consequências neuro-estruturais e funcionais são demasiado abrangentes para que se possa excluir a possibilidade de a co-ocorrência daquelas manifestações clínicas se dever não a uma neurobiologia comum, mas simplesmente ao envolvimento simultâneo de múltiplas estruturas e processos, espacialmente próximos. O mesmo se aplica, naturalmente, aos estudos de lesão em modelo animal, que adicionalmente enfermam do inevitável cepticismo com que muitos encaram a extrapolação, para o humano, de estruturas e processos fisiopatológicos identificados em animais. Cepticismo redobrado quando de trata do substrato neurobiológico de comportamentos que são, eles próprios, extrapolações para o animal de comportamentos exclusivamente humanos – pensamos aqui, necessariamente, nas compulsões de *grooming* e na sua equiparação a SOC de higiene. A extensão desta revolução copernicana à neurobiologia da doença mental tem as suas raízes em três corolários: em primeiro lugar, na constatação empírica de que os sintomas psiquiátricos e cognitivos são frequentes, se não mesmo universais, nas doenças do movimento; em segundo lugar, no desbravar de uma anatomia funcional que cada vez mais se revela, em grande parte, sobreponível entre funções motoras, cog-

nitivas e comportamentais – recordemos aqui a título de exemplo o crescente papel atribuído na regulação destas funções ao cerebelo, tanto tempo considerado como um órgão exclusivamente motor; por fim, trata-se de um postulado fundado no conceito evolucionista de que a motricidade é o antecedente obrigatório de qualquer comportamento complexo e intencional, incluindo o funcionamento cognitivo superior. Filogenicamente, é de facto notável o paralelo entre evolução cognitiva e evolução motora, que ambas atingem a sua máxima sofisticação no Homem: a locomoção erecta libertadora da mão, que por sua vez liberta a linguagem, é inquestionavelmente o grande salto evolutivo da nossa espécie. Não por acaso a mão é, juntamente com o aparelho fonatório, o principal órgão expressivo da linguagem humana – verbal, gráfica, pictórica, musical. Ao fim de três séculos de preponderância do racionalismo cartesiano e do idealismo de raiz kantiana no pensamento científico psiquiátrico, está pois em causa o regresso a um materialismo neurocientífico subversivo não tanto na afirmação da indivisibilidade entre corpo e mente, hoje inquestionável aos olhos das neurociências, mas da continuidade neurobiológica entre movimento, comportamento e pensamento. Inesperadamente, em mais uma reviravolta da história das ideias, ganha um novo eco o famigerado axioma de Thomas Hobbes de que todos os fenómenos naturais, incluído o pensamento e a alma, são matéria em movimento.

## Resumo

**Enquadramento teórico:** A distonia focal primária é uma doença idiopática do movimento, caracterizada pela contracção involuntária de grupos musculares de extensão variável, originando movimentos involuntários e posturas anómalas, por vezes dolorosas. O tratamento convencional consiste em injeções localizadas de toxina botulínica, podendo, em casos refractários, estar indicado o tratamento por estimulação cerebral profunda. A neurobiologia da distonia focal primária permanece incompletamente compreendida. Os estudos de neuro-imagem estrutural e funcional revelam alterações subtis da anatomia e funcionamento do estriado e das vias cortico-basais, com destaque para o aumento do volume, da actividade metabólica e da neuroplasticidade do putamen e de áreas corticais motoras, pré-motoras e sensitivas. O conjunto destas alterações aponta para uma disrupção da regulação inibitória de programas motores automáticos sustentados pelo estriado e pelas vias cortico-subcorticais. Nos últimos anos tem crescido o interesse pelas manifestações psiquiátricas e cognitivas da distonia (estas últimas muito pouco estudadas). Tem despertado particular interesse a possível associação entre distonia focal primária e perturbação obsessivo-compulsiva (POC), cuja neurobiologia parece notavelmente sobreponível à da distonia primária. Com efeito, os estudos de neuro-imagem estrutural e funcional na POC revelam consistentemente aumento do volume e actividade do estriado e do córtex órbita-frontal, apontando mais uma vez para uma disfunção do controlo inibitório, no estriado, de programas comportamentais e cognitivos automáticos.

**Objectivos:** 1. Explorar a prevalência e intensidade de psicopatologia em geral, e de psicopatologia obsessivo-compulsiva em particular, numa amostra de indivíduos com distonia focal primária; 2. Explorar a ocorrência, natureza e intensidade de alterações do funcionamento cognitivo numa amostra de indivíduos com distonia focal primária; 3. Investigar a associação entre a gravidade da distonia focal, a intensidade da psicopatologia, e a intensidade das alterações cognitivas.

**Metodologia:** Estudo de tipo transversal, caso-controlo, observacional e descritivo, com objectivos puramente exploratórios.

**Casos:** 45 indivíduos com distonia focal primária (15 casos de blefaroespasma, 15 de câibra do escritor, 15 de distonia cervical espasmódica), recrutados através da Associação Portuguesa de Distonia. Critérios de inclusão: idade  $\geq 18$ ; distonia focal primária pura (excluindo casos de distonia psicogénica possível ou provável de acordo com os critérios de Fahn e Williams); Metabolismo do cobre e Ressonância Magnética Nuclear sem alterações.

**Controlos doentes:** 46 casos consecutivos recrutados a partir da consulta externa do Hospital Egas Moniz: 15 doentes com espasmo hemifacial, 14 com espondilartropatia cervical, 17 com síndrome do canal cárpico.

**Controlos saudáveis:** 30 voluntários.

**Critérios de exclusão** para todos os grupos: *Mini-Mental State Examination* patológico, tratamento actual com anti-colinérgicos, antipsicóticos, inibidores selectivos da recaptação da serotonina, anti-depressivos tri- ou tetracíclicos.

**Avaliação:** Avaliação neurológica: história e exame médico e neurológico completos. Cotação da gravidade da distonia com a *Unified Dystonia Rating Scale*. Avaliação psicopatológica: *Symptom Check-List-90-Revised*; entrevista psiquiátrica de 60 minutos incluindo a *Mini-International Neu-*

*ropsychiatric Interview* (MINI), versão 4.4 (validada em Português), complementada com os módulos da *MINI Plus* versão 5.0.0 para depressão ao longo da vida e dependência/ abuso do álcool e outras substâncias ao longo da vida; *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Symptom Checklist* e a *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (Y-BOCS). Avaliação neuropsicológica: *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST; flexibilidade cognitiva); Teste de Stroop (inibição de resposta); *Block Assembly Test* (capacidade visuo-construtiva); Teste de Retenção Visual de Benton (memória de trabalho visuo-espacial).

**Análise estatística:** os dados foram analisados com a aplicação informática SPSS for Windows, versão 13. Para a comparação de proporções utilizaram-se o teste do Chi-quadrado e o teste de Fisher. Para a comparação de variáveis quantitativas entre dois grupos utilizou-se o teste t de Student ou o teste U de Mann-Whitney (teste de Wilcoxon no caso de amostras emparelhadas). Para comparações de médias entre três grupos recorreu-se à Análise de Variância a um factor (variáveis de intervalo e de rácio), ou ao teste de Kruskal-Wallis (variáveis ordinais). Para o estudo da associação entre variáveis foram utilizados os coeficientes de correlação de Pearson ou de Spearman, a análise de correlações canónicas, a análise de trajectórias e a regressão logística. Adoptou-se um Alpha de 0.05.

**Resultados:** Os doentes com distonia focal primária apresentaram uma pontuação média na Y-BOCS significativamente superior à dos dois grupos de controlo. Em 24.4% dos doentes com distonia a pontuação na Y-BOCS foi superior a 16. Estes doentes eram predominantemente mulheres, tinham uma maior duração média da doença e referiam predominantemente sintomas obsessivo-compulsivos (SOC) de contaminação e lavagem.

Os dois grupos com doença crónica apresentaram pontuações médias superiores às dos indivíduos saudáveis nas escalas de ansiedade, somatização e psicopatologia geral. Os doentes com distonia tratados com toxina botulínica apresentaram pontuações inferiores às dos doentes não tratados nas escalas de ansiedade generalizada, fobia, somatização e depressão, mas não na Y-BOCS.

Sessenta por cento dos doentes com distonia apresentavam pelo menos um diagnóstico psiquiátrico actual ou pregresso. O risco de apresentar um diagnóstico psiquiátrico actual era menor nos doentes tratados com toxina botulínica, aumentando com a gravidade da doença. A prevalência de POC foi 8,3% e a de depressão major 37,7%.

No WCST e na Prova de Benton, os doentes com distonia focal primária demonstraram um desempenho inferior ao de ambos os grupos de controlo, cometendo sobretudo erros perseverativos. Os doentes com distonia e pontuação na Y-BOCS  $> 16$  cometeram mais erros e respostas perseverativas no WCST do que os restantes doentes com distonia.

As análises de correlações e de trajectórias revelaram que nos doentes com distonia a gravidade da distonia foi, juntamente com a idade e a escolaridade, o factor que mais interagiu com o desempenho cognitivo.

**Discussão:** o nosso estudo é o primeiro a descrever, nos mesmos doentes com distonia focal primária, SOC significativos e alterações cognitivas. Os nossos resultados confirmam a hipótese de uma associação clínica específica entre distonia focal primária e psicopatologia obsessivo-compulsiva. Confirmam igualmente que a distonia focal primária está associada a um maior risco de desenvolver morbilidade psiquiátrica ansiosa e depressiva. O tratamento com toxina botulínica reduz este risco, mas não influencia os SOC. Entre os doentes com distonia, os que têm SOC significativos poderão

---

constituir um grupo particular com maior duração da doença (mas não uma maior gravidade), predominio do sexo feminino e predominio de SOC de contaminação e limpeza.

Em termos cognitivos, os indivíduos com distonia focal primária apresentam défices significativos de flexibilidade cognitiva (particularmente acentuados nos doentes com SOC significativos) e de memória de trabalho visuo-espacial. Estes últimos devem-se essencialmente a um défice executivo e não a uma incapacidade visuo-construtiva ou visuo-perceptiva. A disfunção cognitiva não é explicável pela psicopatologia depressiva nem pela incapacidade motora, já que os controlos com doença periférica crónica tiveram um desempenho superior ao dos doentes com distonia.

No seu conjunto os nossos resultados sugerem que os SOC que ocorrem na distonia focal primária constituem uma das manifestações clínicas da neurobiologia desta doença do movimento. O predominio de sintomas relacionados com higiene e o perfil disexecutivo de alterações cognitivas – perseveração e dificuldades executivas de memória de trabalho visuo-espacial – apontam para a via cortico-basal dorso-lateral e para as áreas corticais que lhe estão associadas como estando implicadas na tripla associação entre sintomas motores, obsessivo-compulsivos e cognitivos.

Conclusões: A distonia focal primária é um síndrome neuropsiquiátrico complexo com importantes manifestações não motoras, nomeadamente compromisso cognitivo do tipo disexecutivo e sintomas obsessivo-compulsivos. Clinicamente estas manifestações representam necessidades de tratamento que vão muito para além da simples incapacidade motora, devendo ser activamente exploradas e tratadas.

---

## Abstract

**Introduction:** primary focal dystonia is an idiopathic movement disorder that manifests as involuntary, sustained contraction of muscular groups, leading to abnormal and often painful postures of the affected body part. Treatment is symptomatic, usually with local intramuscular injections of botulinum toxin. The neurobiology of primary focal dystonia remains unclear. Structural and functional neuroimaging studies have revealed subtle changes in striatal and cortical-basal pathway anatomy and function. The most consistent findings involve increased volume and metabolic activity of the putamen and of motor, pre-motor and somato-sensitive cortical areas. As a whole, these changes have been interpreted as reflecting a failure of striatal inhibitory control over automatic motor programs sustained by cortical-basal pathways. The last years have witnessed an increasing interest for the possible non-motor – mainly psychiatric and cognitive – manifestations of primary focal dystonia. The possible association of primary focal dystonia with obsessive-compulsive disorder (OCD) has raised particular interest. The neurobiology of the two disorders has indeed remarkable similarities: structural and functional neuroimaging studies in OCD have revealed increased volume and metabolic activity of the striatum and orbital-frontal cortex, again pointing to a disruption of inhibitory control of automatic cognitive and behavioural programs by the striatum.

**Objectives:** 1. To explore the prevalence and severity of psychopathology – with a special emphasis on obsessive-compulsive symptoms (OCS) – in a sample of patients with primary focal dystonia; 2. To explore the nature and severity of possible cognitive dysfunction in a sample of patients with primary focal dystonia; 3. To explore the possible association between dystonia severity, psychiatric symptom severity, and cognitive performance, in a sample of patients with primary focal dystonia.

**Methods:** cross-sectional, case-control, descriptive study. Cases: forty-five consecutive, primary pure focal dystonia patients recruited from the Portuguese Dystonia Association case register (fifteen patients with blepharospasm, 15 with cervical dystonia and 15 with writer's cramp). Inclusion criteria were: age  $\geq 18$ ; primary pure focal, late-onset dystonia (excluding possible or probable psychogenic dystonia according to the Fahn & Williams criteria); normal copper metabolism and Magnetic Resonance Imaging.

Diseased controls: forty-six consecutive subjects from our hospital case register (15 patients with hemi-facial spasm; 14 with cervical spondylarthropathy and cervical spinal root compression; 17 with carpal tunnel syndrome).

Healthy controls were 30 volunteers.

Exclusion criteria for all groups: Mini-Mental State Examination score below the validated cut-off for the Portuguese population ( $<23$  for education between 1 and 11 years;  $<28$  for education  $>11$  years); use of anti-cholinergics, neuroleptics, selective serotonin reuptake inhibitors, tricyclic or tetracyclic antidepressants.

Assessment: neurological assessment: complete medical and neurological history and physical examination; dystonia severity scoring with the *Unified Dystonia Rating Scale*. Psychiatric assessment: *Symptom Check-List-90-Revised*; 60 minute-long psychiatric interview, including *Mini-International Neuropsychiatric Interview* (MINI), version 4.4 (validated Portuguese version), extended with the sections for life-time major depressive disorder and life-time alcohol and substance abuse di-



---

sorder from MINI-Plus version 5.0.0; *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Symptom Checklist* and *Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale* (Y-BOCS). Cognitive assessment: *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST; cognitive set-shifting ability); Stroop Test (response inhibition); *Block Assembly Test* (visual-constructive ability); Benton's Visual Retention Test (visual-spatial working memory).

**Statistic analysis:** Data were analyzed with SPSS for Windows version 13. Proportions were compared using Chi-Square test, or Fisher's exact test when appropriate. Student's t-test or Mann-Whitney's U test (or Wilcoxon's teste in the case of matched samples) were used for two-group comparisons. P-values were corrected for multiple comparisons. One-way ANOVA with Bonferroni post-hoc analysis (interval data), or the Kruskal-Wallis Test (ordinal data), were used for three-group comparisons. Associations were analysed with Pearson's or Spearman's correlation coefficients, canonical correlations, path analysis and logistic regression analysis. Alpha was set at 0.05.

**Results:** Dystonia patients had higher Yale-Brown Obsessive-Compulsive Symptom scores than both control groups. 24.4% of primary dystonia patients had a Y-BOCS score > 16. These patients were predominantly women; they had longer disease duration, and showed a predominance of hygiene-related OCS.

The two groups with chronic disease had higher anxiety, somatization and global psychopathology scores than healthy subjects. Primary dystonia patients undergoing treatment with botulinum toxin had lower anxiety, phobia, somatization and depression scores than their untreated counterparts, but similar Y-BOCS scores.

Sixty percent of primary dystonia patients had at least one lifetime psychiatric diagnosis. The odds of having a currently active psychiatric diagnosis were lower in botulinum toxin treated patients, and increased with dystonia severity. The prevalence of OCD was 6.7%, and the lifetime prevalence of major depression was 37.7%.

Primary dystonia patients had a lower performance than the two control groups in both the WCST and Benton's Visual Retention Test, mainly due to an excess of perseveration errors. Primary dystonia patients with Y-BOCS score > 16 had much higher perseveration error and perseveration response scores than dystonia patients with Y-BOCS ≤ 16. Correlation and path analysis showed that, in the primary dystonia group, dystonia severity, along with age and education, was the main factor influencing cognitive performance.

**Discussion:** our study is the first description ever of concomitant significant OCS and cognitive impairment in primary dystonia patients. Our results confirm that primary dystonia is specifically associated with obsessive-compulsive psychopathology. They also confirm that primary focal dystonia patients are at a higher risk of developing anxious and depressive psychiatric morbidity. Treatment with botulinum toxin decreases this risk, but does not influence OCS. Primary focal dystonia patients with significant OCS may constitute a particular subgroup. They are predominantly women, with higher disease duration (but not severity) and a predominance of hygiene related OCS.

In terms of cognitive performance, primary focal dystonia patients have significant deficits involving set-shifting ability and visual-spatial working memory. The latter result from an essentially executive deficit, rather than from a primary visual-constructive apraxia or perceptual deficit. Furthermore, cognitive flexibility difficulties were more prominent in the subset of primary dystonia patients with significant OCS. The cognitive dysfunction found in dystonia patients is not attributable to depres-

---

sive psychopathology or motor disability, as their performance was significantly lower than that of similarly impaired diseased controls.

Our results suggest that OCS in primary focal dystonia are a direct, primary manifestation of the motor disorder's neurobiology. The predominance of hygiene-related symptoms and the disexecutive pattern of cognitive impairment – set-shifting and visual-spatial working memory deficits – suggest that the dorsal-lateral cortical-basal pathway may play a decisive role in the triple association of motor dysfunction, OCS and cognitive impairment.

**Conclusions:** primary focal dystonia is a complex neuropsychiatric syndrome with significant non-motor manifestations, namely cognitive executive deficits and obsessive-compulsive symptoms. Clinically, our results show that PFD patients may have needs for care that extend far beyond a merely motor disability and must be actively searched for and treated.

---

## ANEXOS

Anexo I	<i>Unified Dystonia Rating Scale (UDRS)</i>
Anexo II	<i>Yale-Brown Obsessive-Compulsive Rating Scale (Y-BOCS) e checklist</i>
Anexo III	<i>Symptom Checklist 90 Revised (SCL-90 R)</i>
Anexo IV	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)</i>
Anexo V	<i>Wisconsin Card Sorting Test (WCST)</i>
Anexo VI	Teste de Stroop
Anexo VII	Prova de Retenção Visual de Benton (PRVB)
Anexo VIII	Termo de consentimento informado
Anexo IX	Resultados da comparação entre doentes com belfaroespasma, câibra do escritor e distonia cervical espasmódica
Anexo X	Regressão logística, situação laboral como variável dependente
Anexo XI	Regressão logística, diagnóstico psiquiátrico actual como variável dependente
Anexo XII	Análise de trajectórias: regressões lineares das variáveis dependentes “tempo na Parte B do Teste de Stroop”, “pontuação total na Prova de Cubos” e “nº de desenhos correctos na PRVB”
Anexo XIII	Artigos publicados